

201435009A

厚生労働科学研究委託費
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))

炭素-11 標識メチオニン PET による脳腫瘍診断

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 玉木 長良
平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の（医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業））による委託業務として、北海道大学が実施した平成26年度「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告書（総括）

炭素-11 標識メチオニン PET による脳腫瘍診断 プロジェクトの総合推進.....	1
玉木 長良	

II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 炭素 11 標識メチオニンの製造に関する事項.....	3
久下 裕司・西嶋 剣一	
2. 先進医療の承認取得	5
志賀 哲	
3. 臨床試験の実施.....	7
玉木 長良	
4. レギュラトリーサイエンス.....	9
荒戸 照世	
5. 研究計画立案および統計解析.....	12
伊藤 陽一	
6. 臨床試験実施支援.....	13
杉田 修・稲毛 富士郎・佐藤 典宏	
7. 大阪大学における炭素 11 標識メチオニンを用いた PET 検査.....	15
畑澤 順・下瀬川 恵久	
8. メチオニン PET 画像の評価方法の研究および臨床試験の評価.....	18
窪田 和雄	
9. メチオニン専用自動合成装置の無償貸与及び保守点検.....	20
石塚 徹	
III. 学会等発表実績.....	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷.....	23

I .委託業務成果報告書（総括）

厚生労働科学研究委託費
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
委託業務成果報告 (総括・業務項目)

プロジェクトの総合推進

業務主任者 玉木 長良 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

臨床試験「炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断-放射線治療後の再発の検出-」の先進医療 B の承認を 2014 年 11 月に取得し、北海道大学病院において 2015 年 1 月より試験を開始した。2 月に先進医療会議の安全性評価を受けるために必要な 2 症例の PET 検査が終了した。

<業務項目担当責任者>

久下 裕司
北海道大学アイソトープ総合センター・教授
西嶋 剣一
北海道大学アイソトープ総合センター・講師
志賀 哲
北海道大学大学院医学研究科・准教授
荒戸 照世
北海道大学大学院医学研究科・教授
伊藤 陽一
北海道大学大学院医学研究科・准教授
杉田 修
北海道大学病院臨床研究開発センター・教授
佐藤 典宏
北海道大学病院臨床研究開発センター・教授
稲毛 富士郎
北海道大学病院臨床研究開発センター・准教授
畑澤 順
大阪大学大学院医学研究科・教授
下瀬川 恵久
大阪大学大学院医学研究科・教授
窪田 和雄
国立国際医療研究センター・医長
石塚 徹
住友重機械工業株式会社・主任技師

B. 研究方法：

プロジェクト全体の進捗を管理し、臨床研究の推進を図る。研究の円滑な推進とともに、着実な成果獲得に向け課題や改善点等を明確にするため班会議等を招集し、関係者間の情報共有・連絡・調整を行う。

(倫理面への配慮)

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言 (2008 年 10 月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日改正、以下臨床研究倫理指針)」を遵守する。また、ICH-GCP (ICH E6: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議において合意された医薬品の臨床試験の実施に関する基準(1996年)) に則り実施する。本研究計画の実施に際しては、研究の適否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から倫理審査委員会にて適切な審査を受け、承認されたうえで実施する。

また、以下の事項を計画に盛り込んだ。

- ・ 研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。
- ・ 患者登録に先立って、研究責任医師又は研究分担医師は、患者本人に倫理審査委員会の承認が得られた同意説明文書を試験の内容について詳細に説明する。
- ・ 試験実施中に被験者の同意に影響を及ぼすような有効性若しくは安全性上重要な情報が得られた場合又は、試験実施計画の変更が行われた場

A. 研究目的：

今回の研究の目的はメチオニン専用自動合成装置(C-MET100)により製造した炭素 11 標識メチオニンを使用したPET検査の放射線照射後の再発の検出における有用性がFDG と比較し優位であること検証すること、および院内でC-MET100 により製造した炭素 11 標識メチオニンの安全性を信頼性の高いデータで確認し、薬事承認申請資料への活用をはかることである。

合には、研究責任医師又は分担医師は、倫理審査委員会の承認を受けた改訂（連絡先電話番号の変更等の軽微な改訂は除く）後の同意説明文書を用いて被験者に内容を説明し、継続して試験に参加するかどうかについて被験者の同意を取り直す。

C. 研究結果：

本臨床試験の実施・管理に関する標準業務手順書の作成・整備を行い、ICH-GCP に則った臨床試験実施体制が整った。また、GCP ガイダンスに従って、本臨床研究におけるガイダンスへの適合性を確認し、改善すべき問題点を指摘できた。

北海先進医療会議への申請を行い、適切に対処した結果、先進医療 B の承認取得に至り、北海道大学病院において 2015 年 1 月より試験を開始した。「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」を満たす炭素 11 標識メチオニン注射液を用い 2015 年 2 月に先進医療会議の安全性評価を受けるために必要な 2 症例の PET 検査が終了させることができた。

大阪大学病院では本臨床試験の要件である日本核医学会の「炭素 11 標識メチオニンに関する PET 薬剤製造施設」の認証に合格し、先進医療の準備を進める事ができた。

また、2014 年 10 月 26 日に第一回班会議、2015 年 2 月 27 日に第二回班会議を開催し、関係者間の情報共有をはかった。

D. 考察：

先進医療 B が承認され、先進医療会議の安全性評価を受けるために必要な 2 症例の PET 検査が終了させることができた。

来年度は大阪大学病院が先進医療の承認を得る予定であり、症例獲得の加速化を行う。

E. 結論：

先進医療 B の承認を取得し、北海道大学病院において 2015 年 1 月より試験を開始した。2 月に先進医療会議の安全性評価を受けるために必要な 2 症例の PET 検査が終了した。

F. 健康危険情報

該当する情報の発生はなかった。

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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ.委託業務成果報告書（業務項目）

厚生労働科学研究委託費
 (医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
 「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
 委託業務成果報告 (総括・業務項目)

炭素 11 標識メチオニンの製造に関する事項

担当責任者 久下 裕司 北海道大学アイソトープ総合センター 教授
 西嶋 剣一 北海道大学アイソトープ総合センター 講師

研究要旨

北海道大学病院 PET 薬剤製造施設は、日本核医学会が定める「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」に適合しているとして日本核医学会より「炭素 11 標識メチオニンに関する PET 薬剤製造施設」の認証を受けている(2014 年 4 月)。同基準及び「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」に則り、炭素 11 標識メチオニンを製造し、臨床試験用として 2 回の供給 (出荷) を行った。この 2 回の炭素 11 標識メチオニンの製造について、自己点検および第三者による監査の結果、製造が適切に行われ、得られた炭素 11 標識メチオニン注射液が上記薬剤基準を満たすことが確認された。

A. 研究目的：

本分担研究では、日本核医学会より「炭素 11 標識メチオニンに関する PET 薬剤製造施設認証」を受けた施設において、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」に則り炭素 11 標識メチオニンの製造を行い、製造した炭素 11 標識メチオニン注射液を臨床研究に供することを目的とする。

本年度は、炭素 11 標識メチオニンの製造体制、及び製造した炭素 11 標識メチオニン注射液の品質に関して、上記基準への適合性を確認するとともに、臨床試験への供給を行った。合わせて、放射化学的異物の分析法、及び製剤中ヨウ素の簡便・迅速な分析法について予備的に検討した。

B. 研究方法：

1) 炭素 11 標識メチオニンの製造

炭素 11 標識メチオニンは、日本核医学会より「炭素 11 標識メチオニンに関する PET 薬剤製造施設認証」を受けた施設において、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準 (2014 年 2 月 4 日版)」 「第 4 各条」「C-11 メチオニン」に則り製造を実施した。また、製造された炭素 11 標識メチオニンに関して、自己点検を実施するとともに、第 3 者機関による監査を受けた。

以下に製法・品質基準の概要を記す。

【製法】

炭素 11 を用いて、気相法により $[^{11}\text{C}]$ メタンを $[^{11}\text{C}]$ ヨウ化メチルとし、これをトリフルオロメタンスルホン酸銀中に通じ $[^{11}\text{C}]$ メチルトリフレー

トを製する。 $[^{11}\text{C}]$ メチルトリフレートを用い、固相合成法により塩基存在下、L-ホモシステインチオラクトンの (求核的) 開環反応に続くメチル化反応により製した L-メチオニン (^{11}C) を精製した後、注射剤の製法により製する。

【品質基準】

性状、確認試験、純度試験 (放射化学的異物、放射化学的光学的異物 (D-メチオニン)、化学的異物、異核種、残留溶媒)、エンドトキシン試験、無菌試験、フィルター完全性試験を実施する。また、システム適合性、システムの再現性、定量法等はすべて、上記 PET 薬剤基準に従うものとした。

2) 放射化学的異物の分析法の検討

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よる分析法について、再現性 (シグナル/ノイズ (S/N) 比、シンメトリー係数、分離度、ピーク面積の相対標準偏差) を確認した。

3) 簡便・迅速なヨウ素分析法の検討

炭素 11 標識メチオニンの製造過程で、装置の不具合によりヨウ素が混入する危険性がある。製剤中ヨウ素濃度を測定し、極端に多い場合は装置の不具合発見につながる。今回、簡便迅速なヨウ素を測定するため、DPD 法を用いたヨウ素分析装置デジタルテスターの検出限界、定量限界について検討した。

(倫理面への配慮)

該当せず

C. 研究結果と考察：

1) 炭素11標識メチオニンの製造

本年度においては、PET 薬剤製造施設認証のもと「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準（2014年2月4日版）」「第4各条」「C-11 メチオニン」に則り、2回の炭素11標識メチオニンの製造を実施した。製造においては、手順書および指図書に従い適切に製造し、その製造の記録を適切に保管した。品質試験においては、定められた品質基準に適合しており、その記録を適切に保管した。製造記録および品質記録を確認承認し、手順書に従い適切に炭素11標識メチオニン製剤の出荷を実施した。また、手順書に従い自己点検を実施するとともに、第三者機関による監査を受けた結果、製造が適切に行われたことが確認された。

2) 放射化学的異物の分析法の追加検討

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より、L-メチオニンと D-メチオニンは、再現性よく明確に分離され、これらの分別定量が可能であった。再現性（シグナル／ノイズ（S/N）比、シンメトリー係数、分離度、ピーク面積の相対標準偏差）は、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」の光学分割用の大環状グライコペプチド系固定相に関する規格に適合した。

3) 簡便・迅速なヨウ素分析法の検討

ヨウ素標準溶液を調製し、デジタルテスターにて測定した結果、検出限界は 0.2 ppm、定量限界は 0.7 ppm であった。用いる製剤検体は 100 倍希釈されるため 20 ppm 以上のヨウ素の混入であれば検出されることが確認された。

E. 結論：

「炭素11標識メチオニンに関するPET薬剤製造施設」の認証を受けたPET薬剤製造施設において、炭素11標識メチオニンを製造し、臨床試験用として2回の供給（出荷）を行った。得られた炭素11標識メチオニン注射液が「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」を満たすことが確認された。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告（総括）を参照

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 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
委託業務成果報告 (総括・業務項目)

先進医療の承認取得

担当責任者 志賀 哲 北海道大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨

臨床試験「炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断・放射線治療後の再発の検出」の先進医療 B の承認を 2014 年 11 月に取得した。

A. 研究目的：

北海道大学病院が申請機関となり先進医療Bへの申請を行い、早期の承認取得を目指す。その後、大阪大学医学部附属病院が行う協力機関としての申請及び承認取得を支援する。

公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

・患者登録に先立って、研究責任医師又は研究分担医師は、患者本人に倫理審査委員会の承認が得られた同意説明文書を試験の内容について詳細に説明する。

B. 研究方法：

- 4月18日 先進医療会議事務局に申請資料を提出した。
- 5月16日 5月の先進医療会議で先進医療Bとして区分された。
- 5月22日 技術審査部会での審議で一部指摘事項があり「条件付き適」となった。
- 7月4日 先進医療技術審査部会指摘事項に対し回答した。
- 7月28日 先進医療技術審査部会にて追加の指摘事項があった。
- 8月25日 先進医療技術審査部会の追加指摘事項に対し回答した。

・試験実施中に被験者の同意に影響を及ぼすような有効性若しくは安全性上重要な情報が得られた場合又は、試験実施計画の変更が行われた場合には、研究責任医師又は分担医師は、倫理審査委員会の承認を受けた改訂（連絡先電話番号の変更等の軽微な改訂は除く）後の同意説明文書を用いて被験者に内容を説明し、継続して試験に参加するかどうかについて被験者の同意を取り直す。

C. 研究結果：

9月上旬に技術審査部会の了承が得られ、11月の先進医療会議（11/6）で承認された。

(倫理面への配慮)

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守する。また、ICH-GCP本研究計画の実施に際しては、研究の適否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から倫理審査委員会にて適切な審査を受け、承認されたうえで実施する。
また、以下の事項を計画に盛り込む。

D. 考察：

先進医療技術審査部会より内科的治療を選択する基準等の明示、組織採取の選択方針の明示につき指摘があり、指摘事項への回答およびプロトコルの改正を行った。

E. 結論：

臨床試験「炭素11標識メチオニンによるPET診断・放射線治療後の再発の検出」が先進医療Bで承認された。

・研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を

F. 健康危険情報
委託業務成果報告（総括）を参照

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) メチオニンPETの先進医療B
PET サマーセミナー2014
2014年8月29日-31日 小樽

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
委託業務成果報告 (総括・業務項目)

臨床試験の実施

担当責任者 玉木 長良 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

臨床試験「炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断・放射線治療後の再発の検出」の先進医療 B の承認を 2014 年 11 月に取得し、北海道大学病院において 2015 年 1 月より試験を開始した。2 月に先進医療会議の安全性評価を受けるために必要な 2 症例の PET 検査が終了した。

A. 研究目的：

探索医療教育研究センターおよび高度先進医療支援センターと密接に連携し、【臨床試験開始への準備】，【臨床試験の適正な実施管理】，【登録症例獲得の推進】を行う事。

B. 研究方法：

【臨床試験開始への準備】

ICH-GCPに沿った臨床試験実施体制の構築、標準業務手順書の整備を行うとともに、研究者及び臨床試験従事者への教育・研修を行って、臨床試験の早期開始に結びつける。

【臨床試験の適正な実施管理】

試験調整事務局として、臨床試験従事者、試験機器提供者、監査担当者及び規制当局等との連絡調整、情報共有を行うことにより、ICH-GCPに適合した臨床試験の管理を行う。

【登録症例獲得の推進】

訪問を含めた北海道内の医療機関への情報提供と適格患者紹介依頼を積極的に行い、先進医療会議に提出する安全性の評価のための症例数の獲得を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言 (2008 年 10 月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日改正、以下臨床研究倫理指針)」を遵守する。また、ICH-GCPに適合した管理を行う。

本研究計画の実施に際しては、研究の適否について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から倫

理審査委員会にて適切な審査を受け、承認されたうえで実施する。

また、以下の事項を計画に盛り込む。

- ・研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

- ・患者登録に先立って、研究責任医師又は研究分担医師は、患者本人に倫理審査委員会の承認が得られた同意説明文書を試験の内容について詳細に説明する。

- ・試験実施中に被験者の同意に影響を及ぼすような有効性若しくは安全性上重要な情報が得られた場合又は、試験実施計画の変更が行われた場合には、研究責任医師又は分担医師は、倫理審査委員会の承認を受けた改訂 (連絡先電話番号の変更等の軽微な改訂は除く) 後の同意説明文書を用いて被験者に内容を説明し、継続して試験に参加するかどうかについて被験者の同意を取り直す。

C. 研究結果：

【臨床試験開始への準備】

ICH-GCP に沿った臨床試験実施体制の構築のため、試験実施計画書他の重要文書の作成、標準業務手順書の整備を行うとともに、研究者及び臨床試験従事者への教育・研修を実施した。

【臨床試験の適正な実施管理】

臨床試験従事者、試験機器提供者、監査担当者及び規制当局等と連絡調整、情報共有を行い、ICH-GCP に適合した臨床試験の開始への準備を

進め、2015年1月より試験を開始した。2月に先進医療会議の安全性評価を受けるために必要な2症例のPET検査が終了した。

【登録症例獲得の推進】

症例獲得へ向け道内の関連医療機関への依頼を開始した。

D. 考察：

先進医療Bの承認が11月となり、臨床試験が今年度は2例しか施行できなかった。来年度は症例獲得の加速化を行い症例獲得につとめる。

E. 結論：

ICH-GCPに沿った臨床試験実施体制の構築を行い、臨床試験を開始できた。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告（総括）を参照

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

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
委託業務成果報告 (総括・業務項目)

レギュラトリーサイエンス

担当責任者 荒戸 照世 北海道大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

メチオニン専用自動合成装置により製造した炭素11標識メチオニンを使用したPET検査の放射線照射後の再発の検出における有用性をFDGと比較するための臨床試験が実施されている。この結果を薬事承認申請資料として活用するために、ICH-GCPに則った体制下で臨床研究が実施できるよう併せて体制整備を行っている。そこで、「医療機器の臨床研究の実施の基準に関する省令」のガイダンスに従って、本臨床研究におけるGCPへの適合性を確認し、今後、整備すべき点を抽出した。特に、記録の保管体制の整備、アセント文書の作成、実施計画書の逸脱時の対応、中止基準の明確化については、今後、早急に検討する必要があると考えた。

A. 研究目的：

本臨床試験自体の目的は、メチオニン専用自動合成装置により製造した炭素11標識メチオニンを使用したPET検査の放射線照射後の再発の検出における有用性がFDGと比較して高く、安全性に問題がないことを確認し、薬事承認申請資料として活用することである。そのため試験の実施に際しては、ICH-GCPに則った体制下で倫理性を確保するとともに信頼性の高いデータ収集及び解析を行う計画としている。

そこで、本研究分担者においては、本試験が先進医療Bとして実施されることも踏まえ、ICH-GCPに沿って実施できる体制となっているか、レギュラトリーサイエンスの観点から確認することとした。

B. 研究方法：

平成25年4月4日に発出された「医療機器の臨床研究の実施の基準に関する省令」のガイダンス (以下、GCPガイダンス) の各項目に従って、本臨床研究 (北海道大学臨床研究開発センターにおける支援業務を含む) におけるガイダンスへの適合性を確認し、今後、整備すべき点を抽出した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験自体は北海道大学病院における自主臨床研究審査委員会において承認を得たものである。また、本分担研究者が行う研究はICH-GCPへの適合性を確認するものであり、法令に基づく手続きが必要な研究は含まれない。

C.研究結果：

1. 自ら治験を実施しようとする者による治験の準備に関する基準への適合性について

治験の準備に関する基準には、「業務手順書等」「安全性試験等の実施」「治験実施計画書」「治験機器概要書」「説明文書の作成」「実施医療機関の長への文書の事前提出等」「業務の委託」「被験者に対する補償措置」が含まれている。

本臨床試験では、業務手順書、臨床試験実施計画書、試験機器概要書、説明文書が作成されるとともに、保険者に対する補償措置が講じられている。これらを含め必要とされる文書が実施医療機関の長である北海道大学病院長に提出されている。また、監査及びEDCに関して業務委託を行うこととされており、それぞれ契約書及び仕様書 (契約書に準ずる文書) が作成されている。安全性試験として、生物学的安全性試験及び拡張型単回投与試験が実施され、その結果が入手されていたが、治験機器概要書にまだ反映されていない。

2. 自ら治験を実施する者による治験の管理に関する基準への適合性について

治験の管理に関する基準には、「治験機器の管理」「治験機器の品質の確保」「委嘱の文書の作成」「効果安全性評価委員会の設置」「不具合情報等」「モニタリングの実施」「モニターの責務」「監査」「治験の中止等」「総括報告書」「記録の保存

等」が含まれている。それぞれについての対応状況は以下の通りであった。

- (1) 治験機器の管理：メチオニン専用自動合成装置により製造した炭素11標識メチオニン投与、廃棄等に関する手順書が作成されている。
- (2) 治験機器の品質の確保：投与する炭素-11標識メチオニンは北海道大学にて製造されるが、北海道大学は日本核医学会による「炭素11標識メチオニンに関するPET薬剤製造施設認証」を取得している。また、製法・品質基準は日本核医学会のガイドライン第2版（2014年2月4日版）に則ったものである。
- (3) 委嘱の文書の作成：本年度は北海道大学病院のみにおいて臨床研究が実施されているため作成されていない。
- (4) 効果安全性評価委員会の設置：投与される物質はメチオニンとFDGであり、安全性の観点から委員会の設置は必要ないと考えられている。一方、PET検査、病理診断については、それぞれ第3者読影委員会及び病理中央委員会により評価されることとなっている。
- (5) 副作用情報等：本臨床試験は治験ではないためPMDAへの副作用報告はなされないが、先進医療の規定に従い、重大な副作用・合併症が生じた場合に厚生労働大臣に報告することとされている。
- (6) モニタリングの実施及びモニターの責務：モニタリング手順書が作成され、自主臨床研究審査委員会で確認されている。モニタリングはサンプリングモニタリングを実施する予定となっている。
- (7) 監査：外部機関に委託し、GCPに準拠して実施することとされている。
- (8) 治験の中止等：臨床試験実施計画書における中止基準の記載が明確でない。
- (9) 総括報告書：本臨床研究の終了時あるいは中止時には作成することになっている。
- (10) 記録の保管等：本臨床研究においても記録を保存することとされているが、手順等が明確でない。

3. 治験を行う基準への適合性について

(1) 治験審査委員会

本臨床試験は北海道大学自主臨床研究審査委員会において承認され、当該委員会は GCP の治験審査委員会の要件に準じたものとなっている。また、GCP 上求められている文書も付加的に本審査委員会に提出した上で、承認を得ている。

(2) 実施医療機関

実施医療機関である北海道大学病院は GCP ガイドラインに記載されている実施医療機関の要件を満たしており、臨床研究に係る業務に関する手順書が作成され、モニタリング等への協力がなされる体制が整備されている。また、治験事務局に相当する自主臨床研究事務局が設置され、治験薬の管理、業務の委託等、治験中止時の対応はできるようになっている。記録保存に関しては、保存することとなっているが手順や記録保存責任者が必ずしも明確でない。

(3) 治験責任医師

本研究の責任医師は、GCP ガイダンスに記載されている治験責任医師の要件を満たしている。また、分担医師及び協力者が存在することから、分担する業務の一覧表が作成され、本臨床試験の内容について十分な説明、情報提供がなされている。「被験者となるべき者の選択」「被験者に対する責務」「症例報告書」については現時点では適切に対応されている。「実施計画書からの逸脱」の場合の対応方法、「治験の中止等」の基準、対応等が明確ではない。

(4) 被験者への同意

説明文書が作成され、文書による説明と同意の取得が可能な体制となっている。また、CRC 等の協力も得て、同意説明文書に責任医師及び被験者の署名等がなされ、署名した同意文書の写しが被験者に交付できる体制が整備されている。しかしながら、本臨床試験の対象として小児が含まれる可能性があるもののアセント文書は作成されていなかった（今後、作成予定とのこと）。被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合の対応については治験実施計画書中で規定がなされている。

4. 再審査等の資料の基準及び治験の依頼等の基準

該当しない

D. 考察：

自ら治験を実施しようとする者による治験の準備に関する基準に関して、ほぼ対応できていると言える。安全性試験として、生物学的安全性試験、拡張型単剤投与試験が実施され、その情報を入手しているが、今後は試験機器概要書等の文書に反映していくことが望ましい。

自ら治験を実施する者による治験の管理に関する基準に関して、かなりの部分で対応ができているが、以下の点について検討が必要と考える。

➤ 大阪大学医学部付属病院が実施施設として加

わる際には、委嘱に係る文書を作成し契約を締結する必要がある。

- 臨床試験と治験の違いの一つに資料の信頼性の問題がある。本臨床試験では治験と同様にモニタリングを行うこととされているが、サンプリングモニタリングを行うことから、その方法の妥当性については、結果を反映し、より適切な方法で実施する必要があると考える。
- 臨床試験実施計画書において臨床研究の中止基準を明確化する必要がある。
- 本臨床研究においても記録を保存することとされているが、手順等が明確でなく、この点については、今後早急に検討が必要と考える。

治験を行う基準に関しては、既に述べた点に加え、実施計画書から逸脱した場合の対応を明確化することが望ましいと考える。また、本臨床試験の対象として小児が含まれる可能性があるもののアセント文書が作成されていなかった点については、最初の2例は成人を対象に実施され、現在、先進医療会議で安全性を確認中であることから、現時点では問題はないものの、今後、小児に投与される可能性があることを踏まえ早急に作成する必要があると考える。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

E. 結論：

GCPガイドランスに従って、本臨床研究におけるガイドランスへの適合性を確認した。特に

- ・ 記録の保管体制の整備
- ・ アセント文書の作成
- ・ 実施計画書の逸脱時に対応
- ・ 中止基準の明確化

については、今後、早急に対応する必要があると考えた。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告（総括）を参照

G. 研究発表

1. 論文発表

荒戸照世, 佐藤典宏：アカデミアにおけるトランスレーショナル・リサーチの現状と課題. バイオサイエンスとインダストリー 2014 ; 72 (4) : 334-338

2. 学会発表

荒戸照世：実用化研究はレギュラトリーサイエンスの実践教育. 日本薬学会135年会, 神戸, 平成27年3月27日

H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究委託費
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
委託業務成果報告 (総括・業務項目)

研究計画立案および統計解析

担当責任者 伊藤 陽一 北海道大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨

プロトコルデザインに関する先進医療技術審査部会からの指摘事項に対し、生物統計の観点からアドバイスを行い、指摘事項への回答作成の支援、プロトコル記載変更等の提案を実施した。また、臨床試験実施支援として、統計解析計画書の作成を行った。

A. 研究目的：

トランスレーショナルリサーチ支援部門である探索医療教育研究センターとして、先進医療の承認取得支援および臨床試験実施支援を行うことを目的とする。

北海道大学病院が申請機関となつて行う先進医療Bへの申請が行われ、臨床試験が開始された。今後は、臨床試験の進捗に応じて、統計解析計画書の改訂管理および統計解析を実施する予定である。

B. 研究方法：

先進医療の承認取得支援として、北海道大学病院が申請機関となつて行う先進医療Bへの申請に関し、申請後の先進医療会議からの照会・指摘に関して統計的な観点から助言を行う。臨床試験実施支援として、当該臨床試験に関する統計解析計画書の作成および改訂管理を行う。臨床試験の進捗状況に応じて、統計解析を実施する。

E. 結論：

先進医療会議からの照会・指摘に関して統計的な観点から助言を行った。また、統計解析計画書の作成を行った。

(倫理面への配慮)

該当せず(理由)今年度の研究内容は臨床試験計画に対する統計解析の手法に関する技術的支援のみであり、臨床試験で得られたデータを扱う内容が含まれていないため。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告(総括)を参照

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

C. 研究結果：

先進医療の承認取得支援として、北海道大学病院が申請機関となつて行う先進医療Bへの申請に関し、申請後の先進医療会議からの照会・指摘に関して統計的な観点から助言を行った。臨床試験実施支援として、当該臨床試験に関する統計解析計画書の作成を行った。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

D. 考察：

厚生労働科学研究委託費
(医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
委託業務成果報告 (総括・業務項目)

臨床試験実施支援

担当責任者 佐藤 典宏 北海道大学病院臨床研究開発センター 教授
杉田 修 北海道大学病院臨床研究開発センター 教授
稲毛 富士郎 北海道大学病院臨床研究開発センター 准教授

研究要旨

北海道大学病院が大阪大学医学部附属病院と共同で実施する臨床試験「炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断・放射線治療後の再発の検出」(以下、本臨床試験)について、先進医療 B 申請作業を支援し、2014 年 11 月の承認取得に寄与した。また、北海道大学病院における本臨床試験の開始準備作業を支援し、2015 年 1 月の北海道大学病院での試験開始および今年度内に 2 症例の PET 検査実施に寄与した。

A. 研究目的:

メチオニン専用自動合成装置(C-MET100)により製造した炭素 11 標識メチオニンを使用したPET検査の放射線照射後の再発の検出における有用性がFDGと比較し優位であること検証すること、および院内でC-MET100により製造した炭素 11 標識メチオニンの安全性を信頼性の高いデータで確認し、C-MET100の薬事承認申請につなげることが本研究の目的であるが、その早期実現を図るため、先進医療Bの承認取得とICH-GCPに則った本臨床試験実施体制の構築および本臨床試験開始に向けた支援を行った。

B. 研究方法:

プロジェクト管理支援の立場から本研究の業務主任者および各担当責任者間の緊密な連絡・調整を行うこと、先進医療Bの早期承認を図るため、監督官庁との連絡・折衝、申請資料の作成補助・取り纏めを行うこと、申請後の先進医療会議からの指示・照会事項への対応を支援すること、ICH-GCPに則った本臨床試験の早期開始を図るため、標準業務手順書の作成・整備を主導的に進めること、本臨床試験実施計画について倫理審査委員会の承認を受けるため、倫理審査委員会事務局との折衝、審査資料を作成すること、本臨床試験データを記録する電子情報システムの運用・管理を行うこと、本臨床試験の品質管理とデータ信頼性を確保するために、モニタリングおよび監査を確実に実施することなどを通して、本研究の成果が確実にC-MET100の医療機器薬事申請データとして活用可能な信頼性の高いものとなるように研究者を支援した。

(倫理面への配慮)

本研究における臨床試験は、ICH-GCP (ICH E6: 日米 EU 医薬品規制調和国際会議において合意された医薬品の臨床試験の実施に関する基準(1996年)) かつ臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日改正)に則って実施されるよう、これら基準および指針の要求事項が治験実施計画書、同意説明文書、標準業務手順書に反映されるよう配慮して支援業務を実施した。

C. 研究結果:

1. プロジェクト管理支援

本研究の主体となる北海道大学においては、北海道大学病院臨床研究開発センター(以下、同センター)職員をプロジェクトマネージャー(PM)として充て、同PM主導により北海道大学の本研究分担者との定例連絡会(原則1回/週)の開催、必要に応じて外部機関の研究分担者とのメール、電話等による連絡により、情報共有・意見交換等を行った。

2. 先進医療承認取得支援

北海道大学病院が行った申請から承認取得までの過程は、志賀哲担当責任者の報告のとおりであるが、申請に際し申請書類の取り纏めを行って先進医療会議への提出を行うとともに、その後の先進医療技術審査部会からの指摘・照会事項について研究者と協力して回答案作成を行った。先進医療会議との複数回に渡る文書でのやりとりを行った結果、申請から約7ヶ月を経て平成 26 年 11 月の承認取得に至った。

3.本臨床試験開始準備・実施支援

(1) 標準業務手順書の作成・整備

本臨床試験の実施に必要なものとして、以下の様な標準業務手順書を作成した。

- ・試験実施計画書作成改訂に関する標準業務手順書
- ・モニタリングに関する標準業務手順書および計画書
- ・データマネジメントに関する標準業務手順書および計画書
- ・外部委託による試験の監査に関する標準業務手順書
- ・試験薬管理に関する標準業務手順書
- ・症例登録計画書
- ・第3者読影に関する標準業務手順書
- ・第3者読影委員会の業務に関する標準業務手順書および
- ・病理中央判定に関する標準業務手順書および病理中央判定委員会の業務に関する標準業務手順書
- ・重篤な有害事象症例および重大な試験機器不具合発生時の報告・連絡に関する手順書
- ・症例検討会運営に関する標準業務手順書
- ・統計解析に関する標準業務手順書および計画書
- ・教育・訓練に関する標準業務手順書
- ・定期報告書および総括報告書作成に関する標準業務手順書

(2) 倫理審査委員会対応支援

本臨床試験の試験実施計画については先進医療申請後に先進医療会議からの指摘に沿って改訂を行ったことから倫理審査委員会の再度の審査を受ける必要が生じたため、審査資料の作成等の支援を行った結果、平成27年1月に北海道大学病院長の本臨床試験開始の許可が得られ、本年度内に2症例が登録されPET検査が実施された。

(3) 電子情報システムの運用・管理

本臨床試験のデータを記録する電子情報システムであるe Clinical Base (eCB) について本システム構築先の機関と連携し、本システム導入時の受け入れテストによるバリデーションの実施、運用マニュアルの作成、臨床試験関係者へのトレーニングを行った。また、本システム構築先と連携して本臨床試験におけるユーザー登録管理を実施していく。

(4) モニタリング・監査の実施

モニタリングについては、本センター職員をモ

ニターとして充て、北海道大学病院における臨床試験開始前の準備状況および症例実施後の実施状況について記録の確認、試験データの原資料との照合等を実施し、重大な問題がないことを確認した。また、外部受託機関に委託された監査については、同機関の監査担当者と連絡・調整し、北海道大学病院において2症例実施後に最初の監査を行うこととした。

D. 考察：

先進医療承認取得に関しては、先進医療会議技術審査部会からの指摘・照会事項が臨床試験実施計画書や同意説明文に対する詳細かつ具体的な内容であり、回答作成には研究者との頻回の議論が必要であったことから、申請→承認取得まで当初予想したよりも若干時間を要した主な要因であった。今回の指摘・照会事項を参考にして今後の先進医療申請の際には承認取得までの時間短縮を図りたい。

E. 結論：

本研究における臨床試験実施に向け多面的に支援を行った結果、北海道大学病院における先進医療Bの承認取得、ICH-GCPに則った臨床試験実施体制の構築、および本臨床試験の開始に寄与した。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告（総括）を参照

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

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
北海道大学病院における炭素11標識メチオニン製造担当者に対してGMPの観点から信頼性に関する講義を行い、院内PET薬剤製造・品質管理体制のレベル向上に寄与した。

厚生労働科学研究委託費
 (医療技術実用化総合研究事業 (臨床研究・治験推進研究事業))
 「炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断」
 委託業務成果報告 (総括・業務項目)

大阪大学における炭素11標識メチオニンを用いたPET検査

担当責任者 畑澤 順 大阪大学大学院医学研究科 教授
 下瀬川 恵久 大阪大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

炭素 11 標識メチオニンの製造基準の確立に向けて、合成時の添加剤量、エンドトキシン試験及び光学純度試験の検討を行った。これに基づいて、日本核医学会の製造基準に対応可能な ^{11}C メチオニン製品標準書を作成した。日本核医学会の監査による PET 薬剤製造施設認証監査を受け、適合レベル A の判定により、薬剤製造施設認証を取得した。

A. 研究目的：

日本核医学会より「炭素11標識メチオニンに関するPET薬剤製造施設認証」を受け、本学会の製造基準に則った薬剤合成及び品質管理体制を確立必要があるため、平成26年度においては、まず、 ^{11}C メチオニン注射液に加える添加剤の量、エンドトキシン試験及び光学純度試験について検討を行った。また、日本核医学会の製造基準に対応可能な ^{11}C メチオニン製品標準書を作成し、これに従い、3Lot試験製造を含む各種バリデーションを実施し、日本核医学会の製造施設認証のための監査を受けた。

B. 研究方法：

- ^{11}C メチオニン注射液に加える添加剤の量
本薬剤においては、製造後の経時的な放射化学的純度の低下を防ぐために日本薬局方炭酸水素ナトリウム注射液を添加することになっている。当初は0.1 mLの添加量となっていたが、放射化学的純度が経時的に低下することが確認されたため、添加量1.0mLに変更し、種々の保管条件にて放射化学的純度の変化を確認した。
- エンドトキシン試験
上記の添加量の変更に伴い、エンドトキシン試験における反応干渉因子試験に影響を及ぼさないことを確認するために、日本薬局方エンドトキシン試験に従い、確認を行った。
- 光学純度試験
日本核医学会のメチオニン規格策定作業チームが策定したガイドライン記載の方法では、良好な分離ができなかったため、化学結合型光学活性クラウンエーテルカラムを用いて予備検討を行い、その結果から、分析法バリデーション及びシステム適合性試

験を確立した。また、今後の汎用性も考え、これまで検討したカラム以外のカラムにて、同様の検討を行った。

- ^{11}C メチオニン製品標準書の作成
日本核医学会の「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」に従った内容にて ^{11}C メチオニンの製品標準書を作成した。
- 3Lot試験製造を含む各種バリデーション
分析法バリデーションとして、「化学的純度試験法」、「放射化学的純度試験法」、「残留溶媒試験法」、「エンドトキシン試験法」「無菌試験法 (外注)」を実施した。また、「製造工程バリフィケーション (3Lot試験製造)」を実施し、これらの結果を持って、日本核医学会の製造施設認証のための監査を受けた。

(倫理面への配慮)

非該当。(理由) 研究内容に動物実験や臨床検査が含まれていないため。

C. 研究結果：

- ^{11}C メチオニン注射液に加える添加剤の量
炭酸水素ナトリウム注射液0.1mL添加時には、合成直後では放射化学的純度が98%で、40分後には97%に低下することが確認され、より顕著に低下する例も見られた。特に製剤を分注後、抜き取りサンプルを開放系で放置すると分解する割合が大きく、酸化分解しているものと推察された。そこで、分解防止に寄与している本注射液の添加量を1.0mLにしたところ、経時的な分解もみられなかったことから、北海道大学・住友重機械工業社との3者会議にて添加量の変更を依頼し、承認された。
- エンドトキシン試験