

エンドトキシン試験において炭酸水素ナトリウム注射液は、反応干渉因子になることが知られていたため、1.0mLへの変更において、本影響がみられないか確認した結果、回収率は98%と日本薬局方で規定される回収率50-200%を十分に満たす値であることを確認した（本内容も併せて3者会議にて報告済み）。

#### ・光学純度試験

化学結合型光学活性クラウンエーテルカラムである株式会社ダイセルのCROWNPAK CR(-)を用いて、移動相に過塩素酸水溶液(pH2.0)で分析した結果、標準品についてL体、D体の分離度は6.1と良好な分離を示し、また、放射能におけるクロマトグラムにおいても十分な分離を確認することができた。ただ、理論段数においては、ガイドライン記載の5000を達成することはできなかったが、本分析系における理論段数規格設定の必要性も含めて、規格策定作業チームに確認し、本条件もガイドラインに追記していただくよう要請している。

さらに、今後、各PET施設で本試験を実施する際の選択肢を広げる目的（より取扱いやすいカラムとする目的）で、同社のCROWNPAK CR-I(-)カラムを用いて分析を行った結果、標準品においては、過塩素酸水溶液(pH1.5)/アセトニトリル=80/20の移動相にて分離度9.6と良好な分離を示すことが確認できた。また、本カラムは、有機溶媒が使用可能であり、汎用カラムと同様に取り扱うことができることから、こちらの分析法についても今後、規格策定作業チームと検討していく予定である。

#### ・<sup>11</sup>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、<sup>11</sup>Cメチオニンの製品標準書を作成し、現在、学会監査時の指摘事項等の修正などから第3版として運用している。

#### ・3Lot試験製造を含む各種バリデーション

「化学的純度試験法」、「放射化学的純度試験法」及び「残留溶媒試験法」の分析法バリデーションを実施し、特異性・直線性、検出限界（定量限界）及び真度・精度において設定した評価基準を満たすことを確認した。「エンドトキシン試験法」については、エンドトキシン標準品の安定性について調製後3時間は安定であり、検定開始3時間前より調製可能であることを確認した。「無菌試験法」については、培地性能試験等の日本薬局方に準拠した方法については、施設内で実施できないため、非臨床毒性試験と併せて住化分析センターに依頼し、問題なきことを確認した。また「製造工程ベリフィケーション」として、3Lot試験製造を実施し、全ての試験検査項目が適合していることを確認した。製造後の合成装

置の洗浄法についても、残留物は見られず、本法が適当であることが確認できた。全ての結果をまとめた後、日本核医学会の製造施設監査を受け、重要度の高い項目の指摘事項はなく、適合レベルA判定にて合格した。

#### D. 考察：

添加剤0.1mlにおける放射化学的純度の経時的低下は、北海道大学の合成でも同様の現象が発生し、試験検査サンプルの保管状態が影響した可能性があるが、明確な原因は不明である。添加剤量を1.0mlに増量することによって、両施設で純度が安定し、エンドトキシン試験でも問題が無かったことから、1.0mlを統一合成条件とした。

光学純度試験では、化学結合型光学活性クラウンエーテルカラムによるL体、D体の光学異性体の分離が安定的に行えることが確認できた。これを受けて、性能にばらつきがあった従来のカラムから新カラムへの切り替えを行っている。カラムの理論段数については、メーカーによって設定値が異なることや、光学異性体分離には別に分離度の設定があることから、理論段数の設定は不要と判断し、規格策定作業チームに項目の削除を提案した。

#### E. 結論：

<sup>11</sup>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い、<sup>11</sup>Cメチオニンの放射化学的純度および光学異性体分離が安定的に行えることを確認した。この合成法に基づいた<sup>11</sup>Cメチオニン製品標準書の作成を行い、運用を開始した。製造後の3Lot試験の結果を日本核医学会の製造施設監査に提出し、本合成法の適合性についてレベルAで認証された。

#### 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

1. Watabe T, Isogashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J. Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on <sup>11</sup>C-methionine PET study. The 13th Annual General Meeting of Asia Regional Cooperative Council of Nuclear Medicine. Nov 5-6, 2014, Osaka, Japan.
2. Watabe T, Isogashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M,

Kato H, Hatazawa J. Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on <sup>11</sup>C-methionine PET study. 11th World Federation of Nuclear Medicine and Biology. Aug 27-31, 2014, Cancun, Mexico.

3. Ishibashi M, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Jun Hatazawa. The usefulness of <sup>11</sup>C-methionine PET for primary brain tumor: Diagnostic value for tumor grading. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61st Annual Meeting. Jun 7-12, 2014, St. Louis, U.S.A.

4. 石橋愛、磯橋佳也子、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順: 神経膠腫の悪性度評価におけるC-11 メチオニンPETの有用性、第47回日本核医学会近畿地方会、2014年7月 神戸市.

#### 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)

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

担当責任者 窪田 和雄 国立国際医療研究センター病院 医長

**研究要旨**  
 メチオニン PET の診断精度を向上させるために、メチオニンの薬剤動態に基づき、通常の撮像に加えて後期像の追加を試みた。放射線壊死と再発病巣の組織内での薬剤動態の違いを示唆する所見が得られ、今後解析を深める予定である。

**A. 研究目的：**

今までのメチオニン PET (MET) の再発と放射線性壊死の鑑別に関する 9 文献(計 211 症例)を調べてみたところ(表 1)、感度 86.4%、特異度 81.1%、正診率 84.3%と FDG よりは有用と思われるものの、正診率を向上させる努力が必要である。国立国際医療研究センターでは、MET の薬剤動態を基にして、MET の正診率を向上させる戦略をたてた。

文献	人数	感度	特異度	正診率
Lilja (1989)	4	100.0 %	100.0 %	100.0 %
Ogawa (1991)	9	100.0 %	100.0 %	100.0 %
Sonoda (1998)	10	100.0 %	85.7%	91.7%
Braun (2002)	32	86.7%	75.0%	85.3%
Tsuyuguchi (2003)	21	77.8%	100.0 %	90.5%
Tsuyuguchi (2004)	11	100.0 %	60.0%	81.8%
Terakawa (2008)	51	79.2%	75.0%	76.8%
	26	75.0%	75.0%	75.0%
Okamoto (2011)	29	86.4%	90.9%	87.9%
Takenaka (2014)	50	91.2%	87.5%	90.0%
over all	211	86.4%	81.1%	84.3%

表1. 再発または放射線性壊死の鑑別に対するメチオニンPETの文献

**B. 研究方法：**

脳腫瘍はタンパク合成が盛んで、メチオニンが代謝され細胞に取り込まれる。腫瘍に MET が集積した後、組織内に MET は留まっている。しかし、放射線壊死は、BBB が壊れており、組織に入りやすいが、代謝されることなく、緩徐に washout されると推測した。(図 1)

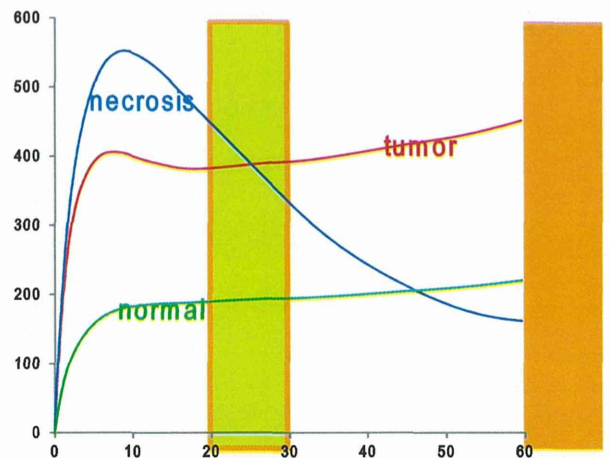


図1. 再発腫瘍(赤)、放射線性壊死(青)、正常組織(緑)の時間放射能曲線のシミュレーション

通常の20-30分(早期像)だけでなく60-80分(後期像)も追加すれば、メチオニンPETの診断精度を高めることができるのではないかと推測した。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会承認済みである。患者に研究計画につき説明した上で同意を得ている。後期像撮像のためのCT撮像による被曝はあるものの、患者に不利益はほとんどない。早期像のみでの判断と両方を見た場合の判断が

異なる場合には、2ヶ月後程度でのメチオニンPET再検査を勧めている。

### C. 研究結果：

現時点では、症例数が限られており、経過から再発か壊死なのか確定できた症例はまだほとんどない。少数ではあるが、早期像と後期像を撮像して有用性が示唆された症例を以下に示す。(図2)

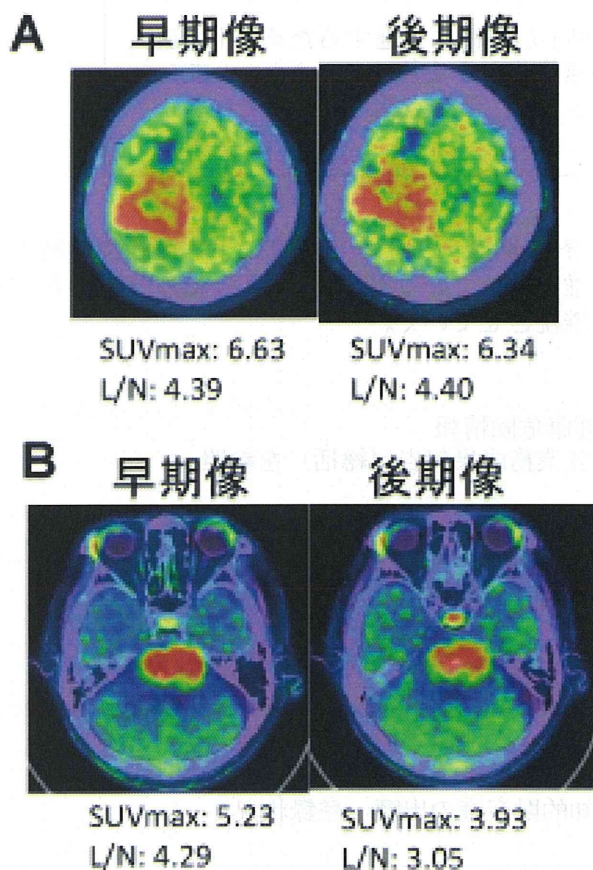


図2. メチオニンPETの早期像および後期像の例。  
A: 4ヶ月の経過にて病変が拡大し、再発疑い。メチオニン集積も後期像でも保たれている。B: 2ヶ月の経過で著変なし。脳幹の病変でほとんど症状なし。炎症性疾患として説明可能。メチオニン集積は後期像で減少。

### D. 考察：

1. メチオニンは半減期が約20分と短く、60分後では20分後に比べて物理的に放射能は1/4に減少している。そのため、後期像は早期像に比べてノイズが多い画像になってしまい、SUVはmaxで評価する場合はノイズの分だけ過大評価することになるので、注意が必要である。この対策として、後期像の撮影時間を延長することを検討している。

2. ダイナミック撮影を実施した症例において、3コンパートメントモデルによる解析について検討中である。

### E. 結論：

現時点ではまだ研究が始まったばかりであるが、後期像を追加することにより、メチオニンPETの正診率の向上が可能になるかもしれない。

なお、体幹部腫瘍診断へのMETの応用については、多発性骨髄腫の診断研究を実施し、FDGと比較してMETの診断精度が高いことを、記載の論文にて報告している。

### F. 健康危険情報

特になし。  
委託業務成果報告（総括）を参照

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Okasaki M, Kubota K, Minamimoto R, Miyata Y, Morooka M, Ito K, Ishiwata K, Toyohara J, Inoue T, Hirai R, Hagiwara S, Miwa A. Comparison of  $^{11}\text{C}$ -4'-thiothymidine,  $^{11}\text{C}$ -methionine, and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma. *Ann Nucl Med*. 2014 Nov 25. [Epub ahead of print] PMID:25421383

#### 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

研究協力者 亀山征史、岡崎百子、諸岡都

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)

メチオニン専用自動合成装置の無償貸与及び保守点検

担当責任者 石塚 徹 住友重機械工業株式会社 主任技師

研究要旨

「炭素-11 標識メチオニン PET による脳腫瘍診断」が円滑に推進するため、北海道大学にメチオニン専用自動合成装置 (C-MET100) の無償貸与を実施する。また、C-MET100 から安定した品質の 11C-メチオニンが供給されるよう、保守点検を実施した。

A. 研究目的：

本研究では、臨床で使用される11C-メチオニンの品質が安全かつ安定的に供給できることを目的とした。

炭素-11標識メチオニンPETによる脳腫瘍診断を円滑に推進させていくため、今後もC-MET100の保守点検を継続させていく。

B. 研究方法：

北海道大学で合成された11C-メチオニンの品質情報を定期的に確認し、品質に問題がないことを確認した。また、2015年3月22～24日に、定期点検（装置メンテナンス）を実施し、安定供給に寄与した。

F. 健康危険情報

委託業務成果報告（総括）を参照

（倫理面への配慮）

特になし（理由）研究内容がメチオニン合成装置の精度・機能維持に係る技術的支援のみであり、臨床試験の実施に直接関与しないため。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Cleaning validation of Methionine synthesizer.  
(第54回日本核医学会学術総会)

C. 研究結果：

本検討の結果、北海道大学では安全かつ安定的な11C-メチオニンの供給が維持され、本年度に実施された2件の臨床試験に貢献することが出来た。

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：

C-MET100は11C-メチオニン専用合成装置として十分な品質の11C-メチオニンを安定的に供給することが可能であった。

E. 結論：

### Ⅲ.学会等発表実績

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目 「炭素-11 標識メチオニン PET による脳腫瘍診断」

機関名 国立大学法人北海道大学大学院医学研究科

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
メチオニン PET の先進医療 B	志賀 哲	小樽市 PET サマーセミナー 2014	2014 年 8 月	国内
Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on <sup>11</sup> C-methionine PET study. (口演)	Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J.	Osaka, Japan. The 13th Annual General Meeting of Asia Regional Cooperative Council of Nuclear Medicine (ARCCNM 2014).	Nov 5-6, 2014	国内（国際学会）
Prognostic prediction in patients with glioblastoma: intratumoral distribution analysis on <sup>11</sup> C-methionine PET study. (ポスター)	Watabe T, Isohashi K, Shimosegawa E, Ishibashi M, Naka S, Kanai Y, Tatsumi M, Kato H, Hatazawa J.	Cancun, Mexico. 11th World Federation of Nuclear Medicine and Biology (WFNMB 2014).	Aug 27-31, 2014	国外
The usefulness of <sup>11</sup> C-methionine PET for primary brain tumor: Diagnostic value for tumor grading. (ポスター)	Ishibashi M, Kato H, Isohashi K, Shimosegawa E, Hatazawa J.	St. Louis, U.S.A. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61st Annual Meeting (SNMMI 2014).	Jun 7-12, 2014	国外
<sup>18</sup> F-FBPA の炎症部位における PET 解析と <sup>11</sup> C-MET 及び <sup>18</sup> F-FDG との比較（英語）（口演）	青木政尚、渡部直史、池田隼人、仲定宏、金井泰和、堀次元気、磯橋佳也子、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順	大阪市 第 54 回日本核医学会学術総会	2014 年 11 月	国内

Evaluation of $^{18}\text{F}$ -FBPA as a tumor specific substrate of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): comparison study to $^{11}\text{C}$ -Methionine and $^{18}\text{F}$ -FDG PET. (口演)	渡部直史	千歳市 腫瘍分子イメージング 夏期集中セミナー	2014年8月	国内
神経膠腫の悪性度評価における C-11 メチオニン PET の有用性 (口演)	石橋愛、磯橋佳也子、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順	神戸市第 47 回日本核医学会近畿地方会	2014年7月	国内
Cleaning validation of methionine synthesizer メチオニン合成装置における洗浄バリデーション (口演)	上野 悟史	大阪市 第 54 回日本核医学会 学術総会	2014年10月	国内
実用化研究はレギュラトリーサイエンスの実践教育(口頭)	荒戸 照世	神戸市 日本薬学会 135 年会	2015年3月	国内

## 2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
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	荒戸 照世 佐藤 典宏	バイオサイエンスとインダストリー	2014年7月	国内
Comparison of $^{11}\text{C}$ -4'-thiothymidine, $^{11}\text{C}$ -methionine, and $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma.	Okasaki M, Kubota K, Minamoto R, Miyata Y, Morooka M, Ito K, Ishiwata K, Toyohara J, Inoue T, Hirai R, Hagiwara S, Miwa A.	Annals of Nuclear Medicine	2014年11月	国内

(注1) 発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

(注2) 本様式は excel 形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。



## IV.研究成果の刊行物・別刷

## FBPAの炎症部位におけるPET解析と $^{11}\text{C}$ -MET及び $^{18}\text{F}$ -FDGとの比較

青木 政尚<sup>1</sup>, 渡部 直史<sup>2</sup>, 池田 隼人<sup>1</sup>, 仲 定宏<sup>3</sup>,  
金井 泰和<sup>2</sup>, 堀次 元気<sup>3</sup>, 磯橋 佳也子<sup>1</sup>, 加藤 弘樹<sup>1</sup>,  
下瀬川 恵久<sup>1</sup>, 畑澤 順<sup>1</sup>

<sup>1</sup>阪大核医学講座, <sup>2</sup>阪大医薬分子イメージング学寄附講座,  
<sup>3</sup>阪大病院医療技術部

**Purpose :** We evaluated the accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FBPA,  $^{11}\text{C}$ -Met and  $^{18}\text{F}$ -FDG in inflammatory lesion to differentiate from tumor.

**Methods :** Rats with subcutaneous inflammation induced by turpentine oil (n=9) and xenograft models of C6 glioma(n=6) were investigated by PET of  $^{18}\text{F}$ -FBPA( 60min post injection ),  $^{11}\text{C}$ -Met( 20min post ) and  $^{18}\text{F}$ -FDG( 60min post ).

**Results :** SUVmax of inflammatory lesion and tumor were  $19 \pm 0.2 / 3.2 \pm 0.4$  in  $^{18}\text{F}$ -FBPA,  $1.4 \pm 0.1 / 3.4 \pm 0.4$  in  $^{11}\text{C}$ -Met, and  $4.3 \pm 1.0 / 7.2 \pm 1.9$  in  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Accumulation of  $^{18}\text{F}$ -FBPA and  $^{11}\text{C}$ -Met in inflammatory lesion was significantly lower than that of  $^{18}\text{F}$ -FDG (  $p < 0.01$  and  $< 0.01$  respectively ) .

**Conclusion :**  $^{18}\text{F}$ -FBPA can be used to differentiate between inflammatory lesion and tumor.

## MIVIA1 メチオニン合成装置における洗浄バリデーション

上野 悟史  
SHI産機設計PET-G

現在、北海道大学、大阪大が中心となり、メチオニンPETを用いた先進医療への取り組みが進められている。本取り組みでは固定配管式のメチオニン専用合成装置（C-MET100）を用いて医療機器化を目指している。一方、PET薬剤のGM P化の流れを鑑みた際、固定配管式合成装置の洗浄が十分であることを確立させる必要があるが、これまで十分な洗浄バリデーションを実施し、報告された例はないと考えられる。そこで今回、我々はCMET100の洗浄バリデーションに取り組むこととした。調査対象化合物はメチオニンの合成原料であるホモシステインチオラク トン（HCT）、及び開環した化合物であるホモシステイン（HC）で、さらに洗浄時に用いるエタノール（EtOH）とした。メチオニン合成に準じたCOLD RUNを実施後、規定の洗浄を行い、C-MET100のプロダクトラインに注射用水を通液したものを測定サンプルとし、3LOTのデータ採取・分析を実施した。HCT、HC（HPLC分析）、EtOH（GC分析）のいずれもが検出限界以下であり、C-MET100の洗浄は十分であることが明らかとなった。

---

#### S47-4 実用化研究はレギュラトリーサイエンスの実践教育

○荒戸 照世<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北大院医

---

文部科学省及び厚生労働省によりアカデミアにおける医薬品等の開発拠点が整備され、基礎研究シーズの発掘・育成から臨床 POC (Proof of Concept) の取得に至るトランスレーショナル・リサーチが進みつつある。こうした事業を遂行するには、開発支援を行う人材が必須であるが、日本の大学における医薬品開発・評価に関する教育は十分とは言えず、いずれの拠点においても、こうした人材の教育が課題となっている。学内外の講習会等における座学による体系的な規制科学(レギュラトリーサイエンス)の教育に加え、OJT (on the job トレーニング) により人材育成を行っているのが実情である。

本シンポジウムでは、本学における教育プログラムや OJT の状況(例えば、プロジェクトマネージャーは、臨床試験プロトコルや同意説明文書、PMDA (医薬品医療機器総合機構) との治験相談資料の作成等を経験することにより、ガイドラインについては規制の考え方についての理解を深めている)を紹介するとともに、より効率的な教育のあり方について議論したい。

## 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

荒戸照世 佐藤典宏

はじめに

我が国のライフサイエンス分野の基礎研究成果は、国際的にも高い評価を受けているが、臨床研究・治験への橋渡しに対する支援体制等の基盤が十分整備されていないこと等により、基礎研究成果が実用化に結び付いていないとは言えない状況にある。そこで、企業のみならずアカデミアにおける基礎研究シーズの発掘・育成や臨床 POC (Proof of Concept) の取得に期待が高まり、様々な施策が講じられた結果、アカデミア発の

医薬品や医療機器が承認されるようになりはじめた。本稿では、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について、北海道大学における事例を中心に述べる。

### 1. アカデミアにおける医薬品・医療機器開発のための拠点

基礎研究成果を臨床研究・治験に結び付けるための施策の1つとして、文部科学省により平成19年度に「橋渡し研究支援推進プログラム」が開始され(図1)、実用化が見込まれる有望な基礎研究成果を開発している7研究機関(北海道臨床開発機構(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学。以下、HTR)、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団、九州大学)を、シーズの開発戦略策定や橋渡し研究の支援を行う拠点機関として整備するとともに、これら拠点の整備状況を把握しサポートする体制が整備された。平成24年度からは、第2期のプログラムである「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」へとつなげられ、先端医療振興財団に代わって名古屋大学が拠点

- 橋渡し研究(TR)支援拠点：基礎から臨床への橋渡し研究
- 早期・探索的臨床試験拠点：ヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験
- 臨床研究中核病院：国際水準の臨床研究、医師主導治験及び市販後臨床研究

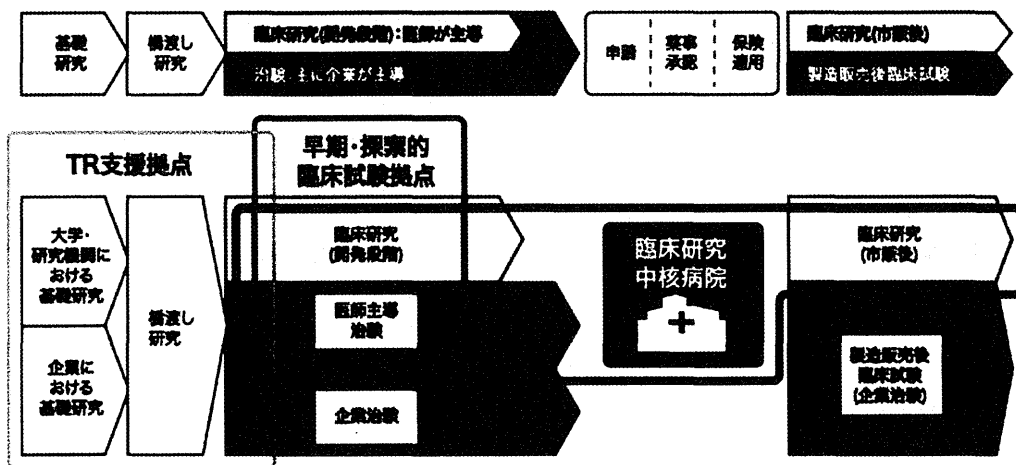


図1 国が実施する臨床研究推進の位置付け

筆者紹介：あらと・てるよ 北海道大学大学院医学研究科 教授 博士(医学) 専門：レギュラトリーサイエンス  
 連絡先：〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目(勤務先)  
 さとう・のりひろ 北海道大学病院 高度先進医療支援センターセンター長、教授 医学博士 専門：臨床試験  
 連絡先：〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目(勤務先)

表 3 事業の採択機関

文部科学省	厚生労働省	
橋渡し研究支援拠点	早期・探索試験拠点	臨床研究中核病院
北海道大学、札幌医大、旭川医大		北海道大学
東北大学		東北大学**
東京大学	東京大学(精神神経疾患)	
名古屋大学*		名古屋大学
京都大学		京都大学
大阪大学	大阪大学(脳・心血管疾患)	
九州大学		九州大学
	慶応大学(免疫難病)	
	国立がんセンター東病院(がん)	
	国立循環器病センター (医療機器)	
		群馬大学**
		千葉大学
		岡山大学**
		国立成育医療研究センター**
		国立病院機構名古屋医療センター**

\* : 第2期に選出    \*\* : 平成25年選出

として選定されている(表)。

また、橋渡し研究からやや遅れて、厚生労働省により、日本発の革新的医薬品・医療機器開発を目指して、平成23年度に「早期・探索的臨床試験拠点事業」が開始された(図1)。この事業では、主要な疾患別(がん、精神神経疾患、免疫難病、脳・心血管疾患および医療機器)の5拠点(表)においてFirst in Human 試験(ヒトに初めて新規の医薬品・医療機器を投与・使用する試験)を実施できる体制を整備するとともに、これらの拠点が中心となって、それぞれの領域の革新的な医薬品や医療機器の開発を目指すこととされている。

加えて、平成24年度からは臨床研究中核病院整備事業(図1)も開始され、平成24年度に5拠点、平成25年度に5拠点が選出された(表)。早期・探索的臨床試験拠点ではFirst in Human 試験が実施できることを特徴とするのに対し、臨床研究中核病院の特徴としては、国際水準(ICH-GCP 準拠)の臨床研究・医師主導治験が実施できることや難病等、希少疾病の治験の実施が挙げられる。

なお、日本医療研究開発機構の設立(いわゆる日本版NIH構想)に伴い、文部科学省および厚生労働省に

よる、これらの事業が統合されることになっている。図2に橋渡し研究支援拠点の例として北海道臨床開発機構の組織図を、図3に臨床研究中核病院の例として北海道大学病院における事業体制図を示すが、国の一元化政策に対応して、これらの機能を統合し、先進的な医療技術の創出を支援する新組織を設立する予定となっている。なお、ほとんどの拠点で統合が終了しているところである。

## 2. 拠点における支援機能

基礎研究成果を実用化に結び付けるために、前述の拠点が有する支援機能として、Phase 1 ユニット、バイオマーカー評価設備、細胞調製施設、製剤製造施設の設置、非臨床試験実施体制、倫理委員会/IRB、データセンター、モニタリング体制、監査体制、治験/臨床試験ネットワーク、多施設共同研究事務局/治験調整事務局の体制、人材育成体制が挙げられる。HTR および北海道大学病院における状況は以下の通りである。

・Phase 1 ユニット：北海道大学病院では平成27年度設置に向け検討中であるが、すでに設置済みで

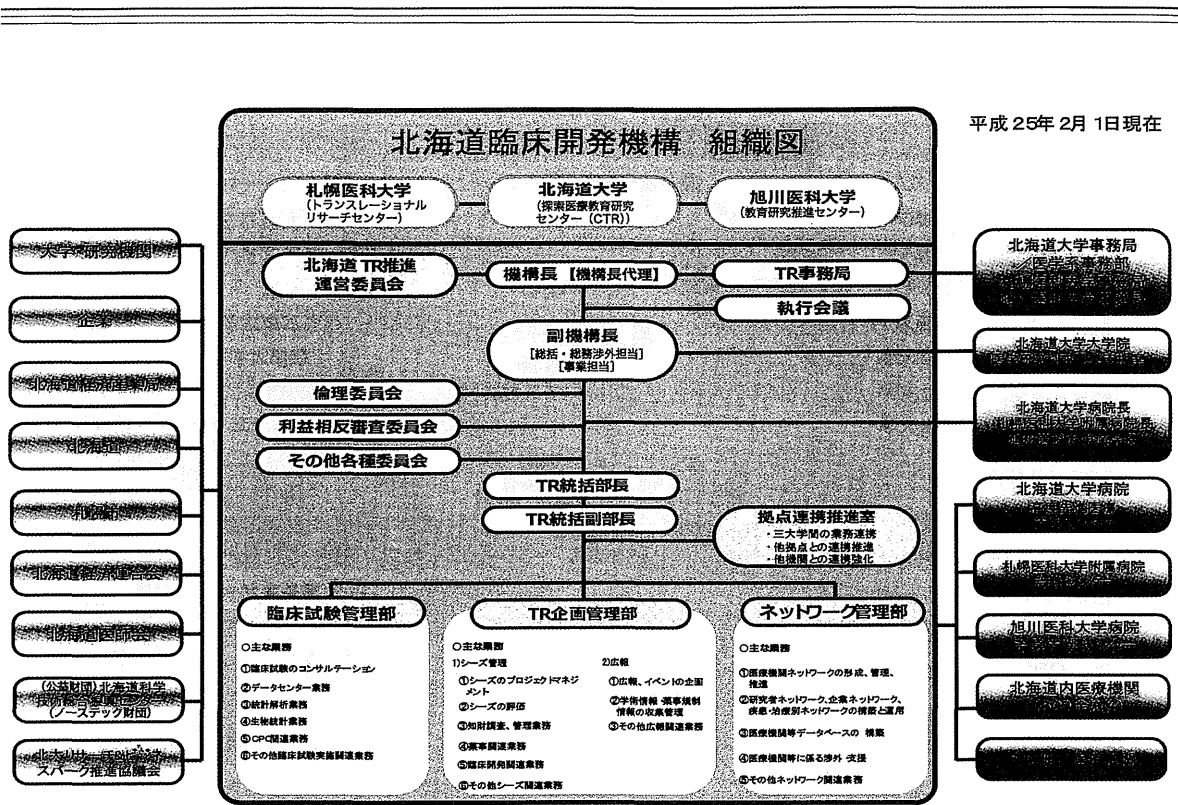


図 2 北海道臨床開発機構 組織図

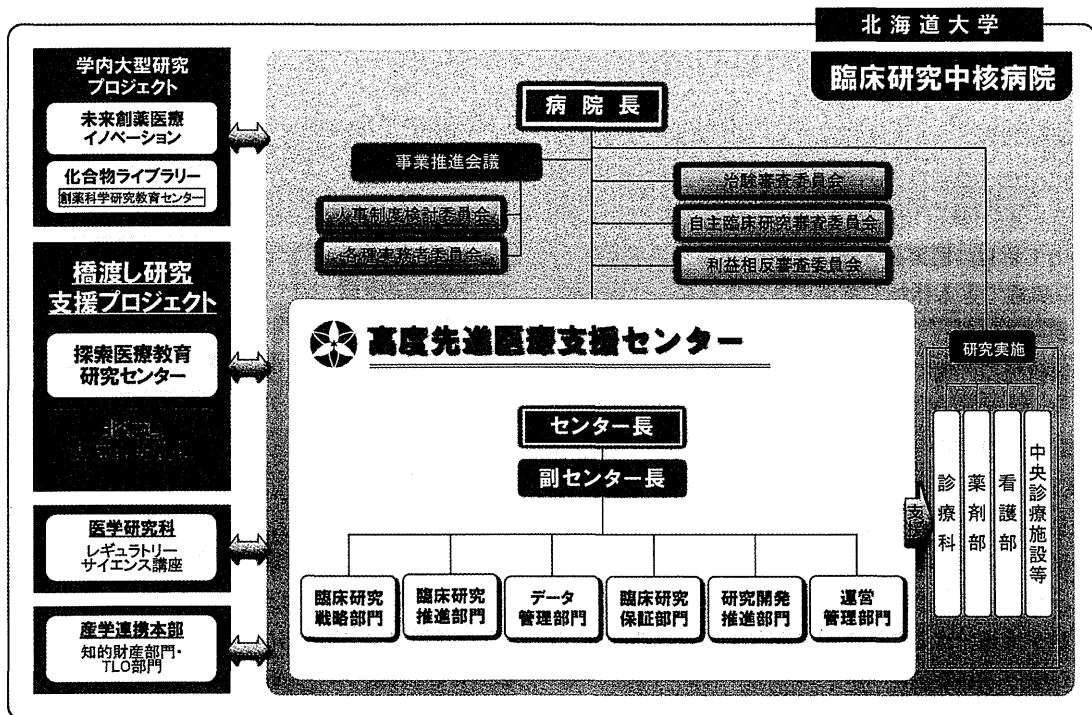


図 3 北海道大学における臨床研究中核病院事業体制図

Phase 1 試験を実施している拠点もある。

- ・バイオマーカー評価設備：北海道大学病院に生体資料室を整備し、凍結保存システムを構築するとともに、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を実施予定。
- ・細胞調製施設(以下、CPC)：HTR(札幌医科大学)では、すでに治験薬 GMP に対応した CPC で医師主導治験の治験薬を製造している。北海道大学病院では、CPC の拡充が終了し、GMP に対応した運用に向けて整備中。他の多くの拠点で CPC が整備されている。
- ・製剤製造施設：北海道大学では、院内製剤(RI製剤)の治験薬 GMP の規定整備済み。他の多くの拠点で治験薬 GMP 対応の製剤室が整備されており、注射用無菌製剤の GMP 製造に対応している拠点(京都大学および大阪大学)もある。
- ・非臨床試験実施体制：HTR では、医薬品の品質および非臨床試験に関する企業での経験者を専門家として確保し、臨床研究の開始に必要なデータ取得に関する相談・助言を行っている。
- ・倫理委員会/IRB：北海道大学病院、札幌医科大学、旭川医科大学ともに倫理委員会設置済み。
- ・データセンター：HTR では紙ベースでの文書管理により GCP に対応していたが、EDC (Electronic Data Capture：電子的臨床検査情報収集)を順次導入。北海道大学病院では、データマネージャー、システムエンジニア、生物統計家を配置し、専任システムエンジニアにより EDC システムを構築する他、生物統計相談や統計解析業務も実施。
- ・モニタリング体制：企業でのモニター経験者を配置、数名を OJT (オン・ザ・ジョブトレーニング)により養成中。昨今、臨床研究に関する倫理指針の見直しが行われ、新たに医薬品・医療機器の有効

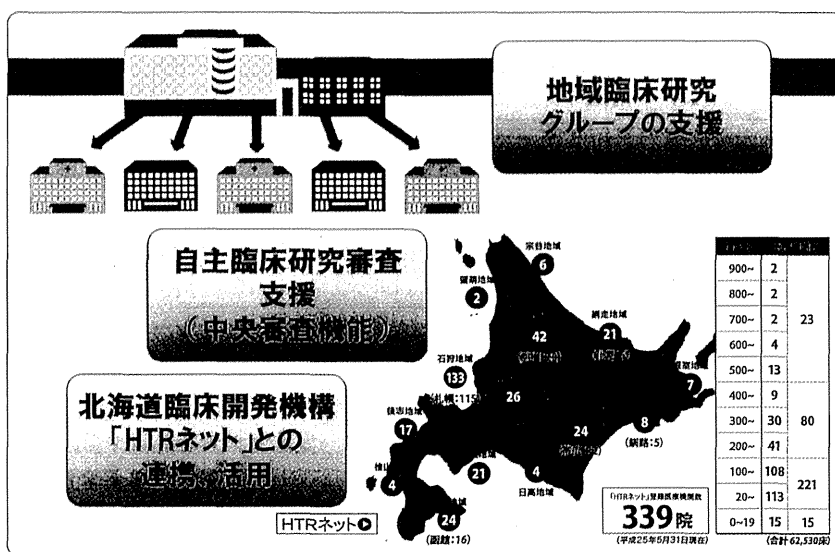


図4 北海道大学/HTRにおける地域連携・ネットワーク形成

性または安全性に関する研究ではモニタリングおよび監査を行うこととされていることから、これに対する対応を検討中である。

- ・監査体制：監査部門を設置し、担当者を育成中。
- ・治験/臨床試験ネットワーク：HTR ネットとして、平成25年5月段階で339医療施設の登録を有している(図4)。医療機関および医師データベースを更新するとともに、企業データベースも構築中。他の拠点においても治験/臨床試験促進のためのネットワークが構築されている。
- ・多施設共同研究事務局/治験調整事務局の体制：北海道大学病院では、臨床研究サポート室を設置し、多施設共同研究を支援するため、治験・臨床研究調整事務局としての業務を行っている。
- ・人材育成体制：GCP、知財等を含めた人材教育を実施するほか、職員の安定雇用に向け、病院全体における人事制度検討委員会を設置している。

拠点によってそれぞれ特徴があるが、いずれの拠点においても、このような形の支援が可能となっている。

### 3. シーズの開発状況

これらの拠点におけるシーズの開発状況は以下の通りである。



橋渡し研究支援プロジェクトとして、7拠点を併せて、平成25年10月までに、内視鏡手術ナビゲーター(HTR)、金マーカー刺入キット(HTR)、X線治療装置用動態追跡装置(HTR)、レプチン(京都大学)、上肢カッピングガイド(大阪大学)の5品目が製造販売承認を取得し、そのうち上肢カッピングガイドを除く4品目が保険収載されている(平成25年度成果報告会資料より)。また、医薬品ではないが、エキノコックス症迅速キット(HTR)、バクトル表示変換心電図計(東京大学)、細胞培養基質 iKatrix-511(大阪大学) コラーゲンスポンジ「マイティ」(大阪大学)が商品化されるなど、アカデミアにおける橋渡し研究に一定の成果が認められていると言える。

開発中の品目の事例として、HTRおよび北海道大学病院における事例を挙げると、平成25年度は、HTRでは札幌医大の「ヒト癌ワクチン(SVN-2B)」および「脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞による細胞治療」の治験届を提出し、医師主導治験を実施している。臨床研究中核病院として北海道大学病院では、革新的な医薬品・医療機器(脳梗塞の再生医療、心不全の細胞治療、炎症性腸疾患の細胞治療)の開発を行っており、これらはPMDAの薬事戦略相談(品質・非臨床)を終了し、臨床試験の開始に向けて、非臨床安全性試験の実施および臨床試験のプロトコールに着手したところである。また、難治性疾患・小児疾患(先天性代謝異常症、難治性嚢胞性疾患、希少がん(分子標的薬)、小児科悪性腫瘍)に対する既存薬の適応拡大のための臨床試験も開始/計画されている他、疾患レジストリーの構築などが行われている。こうした自己細胞由来の細胞治療や難治性の希少疾患の治療の開発は、臨床研究中核病院事業の特徴として挙げられているが、前者はロットを構成せず企業においても個別に製造せざるを得ないこと、後者はアカデミアにおける専門医のネットワークを利用して患者をリクルートすることが可能であることなどから、比較的アカデミアで開発しやすい領域であるとも言え、こうしたシーズ開発が望まれるところである。

#### 4. 強化が必要とされている領域と今後の課題

このようにアカデミアにおいて橋渡し研究が浸透しはじめているところであるが、拠点をサポートする機

関からは、国際展開、シーズ育成、パイプライン管理、自立化、ネットワーク化についてはさらなる強化が必要と言われている。HTRおよび北海道大学病院における具体的な状況は以下の通りである。

- ・国際展開に関しては、北海道大学病院では動物体追跡陽子線治療(研究代表者:白土博樹教授)の米国における販売承認に向け、2014年3月にFDAとPre submission meetingを行ったところである。
- ・シーズ育成: HTRおよび北海道大学病院では、前述の通り薬事申請を目指した医師主導治験を実施しているほか、HTRではすでに薬事承認を取得した品目や保険収載された品目を有している。なお、北海道大学では、HTRおよび北海道大学病院以外にも、創成研究機構において未来創薬・医療イノベーション拠点形成事業が行われているなど、広く実用化に向けての検討が行われている。そこで、切れ目のないシーズ開発を行うために、北海道大学全学を挙げて、医学・医療系の研究のシーズを発掘し、育成/管理していくシステムの構築を行っているところである。
- ・パイプライン管理およびネットワーク化: 他の拠点と同様、HTRおよび北海道大学病院では、新規シーズの組み入れや開発のステージアップ、共同開発先/導出先の検討を積極的に行っている。一方、アカデミアにおいても、国際協力のある多様なシーズを切れ目なく探索/開発することは大きな課題であって、そのためにもネットワーク化等が必要であり、各拠点ともに盛んにネットワーク形成がなされている(図4)。

前述に加え、自立化も課題とされている。各拠点ともコンサルティングや統計相談などのサービス、設備利用による収入を検討しているが、拠点維持費に対する収入の割合は多いとは言えない。したがって任期付きでない職員を新たに雇用することが困難な状況が想定される。北海道大学病院では、前述のように職員の安定雇用に向けた、病院全体における人事制度検討委員会を設置しているところであるが、特に、薬事やレギュラトリーサイエンスの知識を有するプロジェクトマネージャーの確保およびその教育は、他の拠点同様、大きな課題となっている。

# Comparison of $^{11}\text{C}$ -4'-thiothymidine, $^{11}\text{C}$ -methionine, and $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for the detection of active lesions of multiple myeloma

Momoko Okasaki · Kazuo Kubota · Ryogo Minamimoto · Yoko Miyata · Miyako Morooka · Kimiteru Ito · Kiichi Ishiwata · Jun Toyohara · Tomio Inoue · Risen Hirai · Shotaro Hagiwara · Akiyoshi Miwa

Received: 7 August 2014 / Accepted: 11 November 2014

© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

## Abstract

**Purpose** The aims of this study were to evaluate the possibility of using  $^{11}\text{C}$ -methionine ( $^{11}\text{C}$ -MET) and  $^{11}\text{C}$ -4'-thiothymidine ( $^{11}\text{C}$ -4DST) whole-body PET/CT for the imaging of amino acid metabolism and DNA synthesis, respectively, when searching for bone marrow involvement in patients with multiple myeloma (MM) and to compare these findings with those for  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and aspiration cytology.

**Methods** A total of 64 patients with MM, solitary plasmacytoma, monoclonal gammopathy of undetermined

significance, or an unspecified diagnosis were prospectively enrolled. All the patients underwent three whole-body PET/CT examinations within a period of 1 week. First, the tracer accumulation was visually evaluated as positive, equivocal, or negative for 55 focal lytic lesions visualized using CT in 24 patients. Second, the percentages of marrow plasma cells as calculated using a bone marrow aspiration smear and tracer accumulation were evaluated in the posterior iliac crests of 36 patients.

**Results** Among the 55 lytic lesions, the  $^{11}\text{C}$ -MET and  $^{11}\text{C}$ -4DST findings tended to reveal more positive findings than the  $^{18}\text{F}$ -FDG findings. Based on the standard criteria for the diagnosis of active myeloma using the percentage of marrow plasma cells, significant differences were found between the  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -MET findings and between the  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{11}\text{C}$ -4DST findings, but no significant difference was observed between the  $^{11}\text{C}$ -MET and  $^{11}\text{C}$ -4DST findings.

**Conclusion** The addition of  $^{11}\text{C}$ -MET and  $^{11}\text{C}$ -4DST to  $^{18}\text{F}$ -FDG when performing PET/CT enabled clearer evaluations of equivocal lesions. Based on cytological diagnostic criteria,  $^{11}\text{C}$ -MET and  $^{11}\text{C}$ -4DST were more sensitive than  $^{18}\text{F}$ -FDG for the detection of active lesions.  $^{11}\text{C}$ -MET and  $^{11}\text{C}$ -4DST were more useful than  $^{18}\text{F}$ -FDG for the detection of active lesions, especially during the early stage of disease.

FDG, MET, 4DST PET/CT for myeloma.

M. Okasaki (✉) · K. Kubota · R. Minamimoto · Y. Miyata · M. Morooka

Division of Nuclear Medicine, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan  
e-mail: epiciel324@gmail.com

K. Ito

Department of Radiology, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira-shi, Tokyo 187-8551, Japan

K. Ishiwata · J. Toyohara

Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan

T. Inoue

Departments of Radiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0004, Japan

R. Hirai · S. Hagiwara · A. Miwa

Division of Hematology, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan

**Keywords** FDG · Methionine ·  $^{11}\text{C}$ -4'-thiothymidine · PET/CT · Multiple myeloma

## Introduction

Multiple myeloma (MM) is characterized by the neoplastic proliferation of plasma cells [1], and the majority of myeloma cells produce monoclonal immunoglobulins or

immunoglobulin-related proteins and various proteins causing complications. MM may present with both osseous and extraosseous manifestations and accounts for 1 % of all malignant diseases [2] and about 10 % of hematologic malignancies [3]. Symptoms develop as a result of anemia, immunosuppression, renal failure, hypercalcemia, and bone destruction resulting in frequent pathologic fractures [4]. MM typically evolves from a premalignant condition called monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), with M (monoclonal)-protein detected in blood or urine. Typically, end-stage organ damage does not occur in MGUS or in a more progressed condition called smoldering MM. MGUS and smoldering MM are usually not treated [5, 6]. The new Durie/Salmon PLUS staging system has integrated new imaging techniques into a new generation of anatomic and functional myeloma staging [7].

Morphologic imaging techniques, such as X-ray, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI), show the extent of tumors but not their activity or their viability; thus, these techniques have limitations when assessing the treatment response or early progression.

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is a non-invasive, whole-body imaging method that has been widely used to detect malignant tissues and to monitor treatment response in patients with solid tumors and lymphoma [8, 9]. In addition, the technique is useful for examining the function of the red marrow and for detecting bone marrow involvement in both benign and malignant disorders. Consequently,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is well recognized as a powerful diagnostic tool for the initial staging of patients with MM [10]. In addition,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT is also useful for evaluating the response to therapy [11], such as the restaging of MM [12].

However,  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the areas of inflammation or infection may obscure accurate evaluations of the therapeutic effects on tumor tissues [13]; hence, false-negative results have been reported for  $^{18}\text{F}$ -FDG, especially in patients with early stage MM [11]. The use of new tracers capable of compensating for the limitations of  $^{18}\text{F}$ -FDG could be very helpful for detecting active myeloma lesions more accurately than with  $^{18}\text{F}$ -FDG alone.

The use of  $^{11}\text{C}$ -methionine ( $^{11}\text{C}$ -MET) and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxy-L-thymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) has been reported for the evaluation of MM.  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -MET, and  $^{18}\text{F}$ -FLT have different mechanisms of tracer uptake, enabling the visualization of the metabolic status of glucose, amino acid metabolism, and proliferative activity, respectively, in bone marrow and extramedullary lesions [14].

$^{11}\text{C}$ -MET is a widely used tracer for the imaging of brain tumors [15]. An increase in  $^{11}\text{C}$ -MET uptake in the bone marrow reportedly reflects an increase in cellular proliferation and protein synthesis [16]. MM is characterized by the neoplastic proliferation of plasma cells and the production of monoclonal immunoglobulins. Dankerl et al.

reported that the increase in methionine uptake in plasma cells is the basis for the imaging of active MM using  $^{11}\text{C}$ -MET PET/CT, and peripheral bone marrow expansion has been observed in MM patients. Extramedullary MM can also be detected and localized with a high sensitivity using  $^{11}\text{C}$ -MET PET/CT [16].

$^{18}\text{F}$ -FLT is a tracer that monitors the activity of thymidine kinase one and its uptake and hence is related to DNA synthesis, which is a surrogate marker for cellular proliferation. Therefore,  $^{18}\text{F}$ -FLT may help in differentiating old and inactive lytic lesions from foci of rapidly proliferating MM cells, which could be potential targets for local radiation treatment [14].

Alternatively, Toyohara et al. developed [methyl- $^{11}\text{C}$ ] 4'-thiothymidine ( $^{11}\text{C}$ -4DST) as a novel tracer for imaging cell proliferation.  $^{11}\text{C}$ -4DST is a promising tracer because after it has been incorporated into DNA, the occurrence of labeled nucleotide dephosphorylation (which can be an issue with  $^{18}\text{F}$ -FLT) is relatively rare [17]. This irreversible nature of  $^{11}\text{C}$ -4DST is expected to contribute to a more sensitive tumor uptake than  $^{18}\text{F}$ -FLT. Indeed, the tumor uptake of  $^{11}\text{C}$ -4DST was higher than that of  $^3\text{H}$ -FLT and was correlated with the DNA synthesis level in animal models [18]. Initial clinical trials of  $^{11}\text{C}$ -4DST have demonstrated its safety, radiation dosimetry, and application for brain tumor imaging [19].

Furthermore, Minamimoto et al. applied  $^{11}\text{C}$ -4DST PET/CT to proliferation imaging in non-small cell lung cancer and demonstrated a strong correlation between  $^{11}\text{C}$ -4DST uptake by tumor tissues before surgery and the MIB-1 index of the surgical pathology findings (a standard marker of proliferation). A linear regression analysis indicated that the SUVmax for  $^{11}\text{C}$ -4DST was not significantly correlated with the microvessel density, as determined using CD31 staining [20]. Thus,  $^{11}\text{C}$ -4DST and blood flow are not correlated, whereas  $^{11}\text{C}$ -4DST is correlated with cell proliferation. Based on these conclusions, we hypothesized that  $^{11}\text{C}$ -4DST might be capable of detecting the proliferation status of MM more sensitively than  $^{18}\text{F}$ -FLT. Hence, we selected  $^{11}\text{C}$ -4DST as a representative marker of *in vivo* proliferation.

The aim of the present study was to evaluate the potential of whole-body  $^{11}\text{C}$ -4DST and  $^{11}\text{C}$ -MET PET/CT imaging for the detection of bone marrow involvement in patients with MM and to compare the results with those obtained using  $^{18}\text{F}$ -FDG.

## Materials and methods

### Patients

Between October 2010 and October 2011, a total of 64 patients with MM or MGUS (40 men, 24 women; mean

age, 58.3 years; range 33–84 years) were prospectively enrolled in this study (Table 1). All the patients were diagnosed as having MM or MGUS based on the criteria defined by the International Myeloma Working Group. Twenty-one patients were previously untreated, and 43 patients were restaged after treatment. All the patients underwent three whole-body PET-CT scans with  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -MET, and  $^{11}\text{C}$ -4DST within a period of 1 week.

MM is not a solid tumor but a hematological malignancy that appears as a mottled lesion distributed in the bone marrow. Consequently, biopsies of MM lesions are difficult to perform, and the tumor range can be difficult to

**Table 1** Characteristics of total patients, aspiration patients, and CT patients

Parameter	Patients		
	Total <sup>a</sup>	CT	Aspiration
Subjects ( <i>n</i> )	64	24	36
Before therapy ( <i>n</i> )	21	6	12
Restaging ( <i>n</i> )	43	18	24
Age (years, mean $\pm$ SD)	58.3 $\pm$ 10.7	56.3 $\pm$ 11.2	59.6 $\pm$ 9.47
Range	33–84	36–80	36–80
Sex (male/female)	40/24	16/8	21/15
Type of myeloma			
Heavy chain component			
IgG	36	15	20
IgA	8	3	5
IgD	1	0	0
IgM	1	0	0
BJP	9	3	6
Non-secretory	1	0	1
MGUS	3	0	1
Solitary plasmacytoma	4	3	1
Light chain component			
Kappa	33	15	19
Lambda	19	5	11
Unspecified	3	1	1
Initial stage (Durie/Salmon)			
I	12	2	6
II	14	5	8
III	28	13	17
A	45	17	27
B	7	3	5
Unspecified	2	1	1
MGUS	3	0	3
Solitary plasmacytoma	5	1	1
Non-secretory	1	0	1
Unspecified	1	0	0

BJP Bence Jones protein, MGUS monoclonal gammopathy of undetermined significance

<sup>a</sup> Total = CT + aspiration + other

discriminate. Thus, methods for evaluating MM require special consideration.

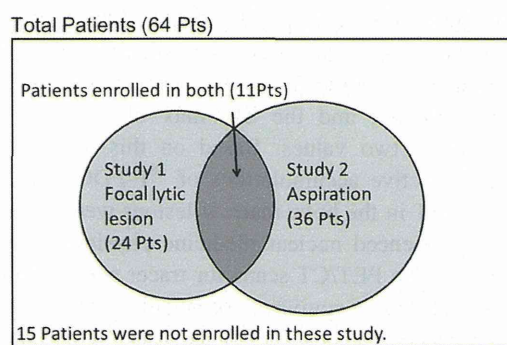
To compare lesion visualization, we focused on focal lytic lesions visible using CT for which the lesion localization was obvious and the tracer uptake by the lesions in the three PET studies could be easily and accurately compared. Twenty-four patients who had focal lytic lesions visible using CT were enrolled in Study 1. The remaining patients did not have focal lytic lesions, but instead had diffuse lesions or normal findings when examined using CT.

To verify tracer uptake by the lesions, we focused on lesions for which bone marrow aspiration cytology was performed. Thirty-six patients underwent bone marrow aspiration cytology within 1 week of the three PET/CT scans (Study 2). The remaining patients did not undergo bone marrow aspiration cytology within 1 week of the PET/CT scans. Fifteen patients were not enrolled in either study (Fig. 1).

The present study was approved by the institutional review board, and written informed consent was obtained from all the subjects.

#### PET/CT examination

An in-house cyclotron and automated synthesis system (F200 Sumitomo Heavy Industries, Tokyo, Japan) produced the  $^{18}\text{F}$ -FDG.  $^{11}\text{C}$ -MET and  $^{11}\text{C}$ -4DST were synthesized as reported previously [19, 21]. The PET/CT images were obtained using two PET/CT systems (29 patients: Biograph 16; Siemens, München, Germany; and 35 patients: Discovery PET/CT 600; GE Healthcare, Fairfield, CF), with measurements obtained from the vertex



**Fig. 1** Sixty-four patients underwent three whole-body PET-CT scans using  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -MET, and  $^{11}\text{C}$ -4DST within a period of 1 week. Twenty-four patients with focal lytic lesions visible on CT images were enrolled in Study 1. The remaining patients did not have focal lytic lesions. Thirty-six patients underwent bone marrow aspiration cytology within 1 week of the three PET/CT scans and were enrolled in Study 2. Eleven patients were enrolled in both studies