

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となっている。
- (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。

#### E. 結論：

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

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし