



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

PETを用いた臨床試験における
モニタリング業務について
～施設選定・コールドラン～



目次

はじめに	3
モニタリング業務 =施設選定=	4
モニタリング業務 =コールドラン=	7
おわりに	9

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。
株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。
株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関する責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。
執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。



はじめに

陽電子（放出）断層撮像法（Positron Emission Tomography: PET）は、陽電子（ポジトン、 β^+ ）を放出する陽電子放出核種（Positron-Emitting Radionuclide）で標識された放射性医薬品を生体内に投与し、放射線検出器で検出することにより、放射性物質の生体内分布および放射能の集積を定量的に可視化する画像を取得する非侵襲的な診断手法である。標識された放射性医薬品の集積を可視化することで、通常組織と異常組織との機能面の違いを評価し、疾患の診断に広く使用されている。代表的な検査にFDG(フルオロデオキシグルコース)-PETがある。がん組織にグルコースが集積しやすい特徴を利用して、グルコースの水酸基を18Fに置き換えたFDGをトレーサーとして使用し、がんの診断に利用されている。

放射性診断薬としての開発以外にも、臨床試験での活用が広がっており、その用途は単なる診断にとどまらない。特に医薬品開発においては、有効性評価での利用や、治験薬自体を標識して薬物動態を評価するなど、新たな知見を得る重要なツールとして幅広く活用されている。

PET検査を評価項目に組み入れた臨床試験（以下、PET試験という）がますます多くなることが期待されるが、PET試験は、PET検査を用いない試験（以下、通常の臨床試験という）とはいくつかの点で違いがある。

PETを用いない試験とPETを用いた試験との相違例

PETリガンドの使用期限	PETリガンドは時間経過とともに放射能が減衰するため、通常製造した同日中に使用する必要がある。代表的な放射線同位体に18Fがあるが、半減期(放射性物質が半分に減少するまでに必要な時間を表す指標)は約110分である。治験薬は院内製造品を使用する場合とメーカー製造によるデリバリー品を使用する2パターンがある。各パターンともに治験薬の入手可能時間と投与時間、製造から使用までの放射能の減衰を考慮した来院スケジュールの調整を要する。
複数の診療科や部門との連携	診断用放射性医薬品を一例にあげると、該当疾患をフォローしている診療科とともに放射線科、放射線部門やその他関係部門の協力も必要となり、多くの医療スタッフの協力を要する。
PET装置と周辺機器の精度管理	PET装置をはじめ、放射能量測定機器であるドーズキャリブレター等の精度管理状況について調査が必要となる。また、その他検査機器をPET検査室で使用する場合は、該当機器がPET検査室で使用可能か選定時に調査が必要となる。
コールドランの実施	PET検査当日に実施する手順の確認のため、PET撮像日までに予行演習の実施が不可欠となる。

本稿では、PET試験における施設選定のモニタリング業務にフォーカスし、通常の臨床試験と相違点を含め、PET試験の特徴について概説する。また、通常の臨床試験では行われることが少ないコールドランについて、実施理由や実施する重要性について説明する。

PET試験を実施する際のポイントについて理解を深める一助となれば幸いである。



モニタリング業務 = 施設選定 =

施設選定を進める上で、モニターが注意すべきポイントを解説する。以下表はGCP及びそのガイダンスから治験責任医師及び実施医療機関の要件の抜粋である。選定調査の内容は試験ごとに抑えるポイントが異なるため、PET試験に限定した場合でも一概に言えないが、特に共通して注意が必要と思われる項目を赤で示した。

GCP及びそのガイダンスからの抜粋

● 治験責任医師候補の要件

- 十分な教育及び訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有し、**治験を適切に実施しうる者であること。**
- 治験実施計画書、治験薬概要書等に記載された治験使用薬の適切な使用方法に精通していること。
- 治験を行うのに必要な時間的余裕を有すること。
- 期間内に必要な適格症例を集めることができること。
- **治験期間中に適格なスタッフと適切な設備を利用できること。**

● 実施医療機関の要件

- **十分な臨床観察及び試験検査を行う設備及び人員を有していること。**
- 緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること。
- **治験責任医師等、薬剤師、看護師その他治験を適正かつ円滑に行うために必要な職員が十分に確保されていること。**

治験手順の実施可否、設備及びスタッフの確保について治験責任医師、実施医療機関の選定では特に重要である。PETリガンドを投与する時間なども考慮し、各手順が秒単位で設定されることもあるため、設備とスタッフが必要な日時に確保でき、さらに規定された手順で実施可能かどうかを調査することがポイントとなる。

通常の臨床試験でも注意して確認すべき点ではあるが、PET試験での観点から、具体的な選定時の確認事項と確認時のポイントをまとめた。

検査手順の実施可能性調査

- PET検査日に治験実施計画書に規定される検査を適切に実施できるかを検査手順、PET周辺機器の使用を中心に確認する。

PET試験のPoint

● PET検査施設の検査設備、体制

撮像中に治験薬投与、採血等を行う試験では、機器の装着、採血・治験薬投与ルート確保など、対応可能な医療機関に限られるケースもあるため、PET検査の実施手順に即した事前調査が必要となる。

● PET検査施設への必要機器、資材の搬入

試験に必要な機器が不足する場合、院内手配の可否、院外手配の要否の事前調査が必要となる。

院外手配の機器は、契約等の書類手続きに加え、試験運用中の機器の精度管理など、院内の治験実施体制の構築を踏まえた事前調査が必要となる。

モニタリング業務 = 施設選定 =

設備の調査～PET試験特有の装置・機器（PET装置、ドーズキャリブレータ）～

- 治験のために、検査枠の確保が可能であるか確認する。
- PET装置の精度管理状況を調査し、選定要件を満たしていることを確認する。
- ドーズキャリブレータの精度管理状況を調査し、選定要件を満たしていることを確認する。

PET試験のPoint

- PET検査枠の確保

特に、外部のPET検査施設で、複数の実施医療機関の検査を実施する場合、PET検査枠の確保が試験のエントリー進捗に重要な要素となる。検査費の金額の交渉も含め、事前調査段階から検査枠確保の交渉が重要になる。

なお、実施医療機関の院内でPET検査を実施する場合でも、診療科を跨いだ院内調整が必要となるため、CRAが積極的に関与し、調査段階で確保枠を明確にしておく必要がある。

- 精度管理

PET装置やドーズキャリブレーターなどの精度管理は、装置メーカーが定期的に行うメーカー点検と、日々院内で行う日常点検がある。特に治験経験の少ない医療機関では、点検の実施と点検記録の保管について選定調査時に確認しておくことが望ましい。頻度や記録など、依頼者が要求する内容と齟齬がある場合には、費用負担も含めた事前の協議が必要となる。

- ファントム試験

多施設治験でPET画像の中央判定を行う場合、FPI前にファントム試験を実施し、装置毎に適切な撮像条件、再構成条件を中央判定機関の認証をもって決定するケースがある。ファントム試験の実施については治験契約に基づいて実施する場合、ファントム試験による施設認定が完了するまで、FPIが遅延するリスクがある。本リスクを回避するため、施設選定時には、ファントム試験を事前に実施するための方策を、医療機関との協議が必要となる。

モニタリング業務 = 施設選定 =

十分なスタッフを確保し、治験への協力が可能であるかの調査

- 複数の診療科や部門スタッフの協力が必要となるため、各診療科長、教授や部門長等に面会し、協力について了承を得る。

PET試験のPoint

- キーパーソンの特定
PI、SI、事務協など通常の臨床試験でのコンタクトに加え、放射線科、核医学など、多くのコミュニケーションが必要になることを踏まえ、事前にキーパーソンとなる医師、スタッフを特定し、計画的な面会を調整することが重要となる。PET枠を最大で確保するため、早期のキーパーソンとの試験の実施、運用面の合意は、エントリー確保の非常に重要な要素となる。

これまでのPointで示したとおり、PET試験の施設選定では、試験を実施するための施設要件の情報収集を通常の臨床試験調査する施設要件に加え、PET検査周りの要件調査が必要となる。PET検査の要件調査結果には、当該医療機関での試験実施可否を左右しうるリスク、またエントリープランへ大きく影響するリスクを含んでいる。

施設選定を効率よく進めるためには、PET撮像枠の関係で、症例エントリーに直結するので開始前に、設備や機器、資材の確認や手配、加えてそれらの院内スタッフへの説明により多くの時間を割く必要がある。PET試験の経験豊富なCRAは、多岐にわたる調査と、医療機関の状況に応じて、事前に是正すべきPointを押さえ、院内のステークホルダーとの協議を進めることができるが、経験のないCRA

ハードルを目的が曖昧となり、確認すべきポイントがつかめず何度も医療機関とのやり取りをすることは選定が予定通り進まない原因となる。精度管理においてはGCP第4条ガイダンスや「治験における臨床検査等の精度管理に関する基本的考え方について」（厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡、平成25年7月1日）の通り、確認すべき検査の範囲や具体的な確認方法は検査データの治験の置ける位置づけによって取り決めることとなっている。調査が必要な事項とそのポイントを押さえて選定調査に臨むことで、よりスムーズにスケジュール調整ができるようになり、早期に選定調査を完了することができる。また、選定後からSite Activationまでに必要な対応や準備を明確化することで、選定時にあわせて必要な情報も収集し、より効率的な立ち上げにつなげることも可能である。

モニタリング業務 =コールドラン=

PETは1日にできる検査数が限られている。そのため、リスケジュールが難しいことが多く、また被ばくを伴う検査になるため、適切な撮像ができなかった場合でも再度実施することが許容されないケースがある。準備不足で当日検査が適切にできない事態を避けるために、PET試験では当日を想定した予行演習(コールドラン)を実施する。事前準備、コールドラン当日の内容に分けて、具体的な確認事項とポイントを解説する。

事前準備

検査資材・検査装置の準備

- PET撮像時に使用する検査資材や検査装置は、事前に特定する。
- 日常診療で使用するためPET撮像日に手配できない、精度管理の状況が治験で要求された水準に満たずに使用できないなど、PET撮像時に使うことができない事態が起こらないように、事前に状況を確認しておくことが重要である。

PET試験のPoint

- 検査機器の使用可否や精度管理の状況は選定調査時も確認するが、立ち上げを進めていく中で、当初予定していた機器の故障やメンテナンスが発生し、使用が困難になることあるので、改めて状況を確認し、替わりの機器の手配や必要であれば貸与について検討する。

各手順における担当者決定

- 効率的にコールドランを進めるため、各手順における担当者については医師やCRCと協議して、決めておくことが重要である。
- 治験実施計画書に従ったチェックリストを作成し、各担当者がどのタイミングで何をすればよいか分かるようにする。

PET試験のPoint

- 複数のスタッフに業務を分担することが多く、どの業務にどのスタッフが対応するか未決定であると、当日に必要な確認が十分にできない。業務分担を受けるスタッフが参加できるように、ミーティングを設定するなどして、打ち合わせる機会を設ける。

関係者のスケジュール調整

- 本番同様にPET室で予行演習を実施することが、実際のPET撮像時のスムーズな対応には必要となる。PETを通常診療で使用しない時間帯で候補日を確保し、それにあわせて参加者の調整を進めることになる。各部署（PI、SI、CRC、看護師、診療放射線技師）から多くの参加を依頼するため、早くからPI等と候補日に関する打ち合わせを進めていくことが早期に施設立ち上げに重要となる。

モニタリング業務 =コールドラン=

コールドラン当日

各装置の配置位置、投与ルートを含む動線の確認

- 安全性を確認するために撮像中にバイタル測定や採血等をする試験では日常診療とは異なる条件となるため、各装置の適切な配置や採血ルートの確保などを寝台が移動することも考慮し、検討する必要がある。
- 動線を確認していくなかで、支障がある場合は対応策について協議し、解消しながら進めていく。患者来院から終了まで、各検査が適切なタイミングで実施ができるか、そのための人員配置について確認する。

PET試験のPoint

- 撮像中に安全性確認のため、バイタルなどの検査装置をモニターする場合などは、患者の近くで待機する必要がある、外部被ばくのリスクがある。影響を最小限にできるように、検査の動線は配慮する。

治験薬の準備手順の確認

- 治験薬の使用前には投与放射エネルギーを測定し、適切な投与量を算出する必要がある。放射エネルギーは減衰していくため、実際に投与する時間に適切な放射エネルギーになるように、ドーズキャリブレーションを使用し、必要な治験薬を調整する。必要に応じて放射エネルギーを計算するための資料を提供し、使用方法の打ち合わせを実施する。

PET試験のPoint

- 治験薬の減衰を考慮し、投与量を調整するため、治験薬の投与時間、撮像時間、その他検査時間を決めて進める必要がある。実際の撮像時に支障がないように、治験薬の調整から放射エネルギーの測定までをどのタイミングで実施するか綿密に打ち合わせる。
- 規定された投与量が守られるように放射エネルギー測定手順を確認することは、治験の有効性評価や患者の安全性確保に非常に重要である。

コールドラン実施に際して、特に事前準備が重要となるが、十分準備をしても参加人数も多くなるため、各手順の確認に時間を要し、すべての手順の確認が十分にできないケースもある。その場合は2回目の実施を検討し、参加スタッフが流れと各自の役割を十分理解したうえで、PET撮像日を迎えることができるようにすることが重要である。



おわりに

放射性医薬品はがん、認知症、心疾患等の診断目的で薬事承認を受けており、日常診療において利用されている。

臨床試験では診断用放射線医薬品の開発のみならず、治療効果判定、薬物動態や薬力学情報の入手のためにPETが活用されている。その他にも診断と治療を一体化した新しい医療技術としてセラノスティクスという概念が登場してから久しいが、当該技術の検証目的にPETを利用した臨床試験の実施が予想されるなど、PETの技術革新のみならず、今後も新たな概念や活用方法の登場により、ますますPETを活用した多くの臨床試験の実施が期待される。

本稿では選定調査とコールドランに焦点をあて、PET試験の特徴について紹介した。

選定調査ではPETの検査枠について事前確認が必要である点や、複数の診療科・部門から多くのスタッフの協力が必要になるため、各担当者への説明などに時間を要する点などを解説し、調査時のポイントを紹介した。また、コールドランでは実施日に向けた準備及び当日のポイントについて分けて解説した。検査資材・装置の選定調査時からの変更有無の確認や検査装置においては精度管理の状況確認、参加スタッフの調整が特に重要である点を強調し、効率的に進めるためのポイントや注意点を紹介した。

通常試験とは異なる点があるため、各ポイントを理解した上で、施設立ち上げを含めたモニタリング活動を進めることが重要である。

マイクロンはイメージング技術を用いた臨床試験を支援しているイメージングCROであり、PET試験のモニタリング業務で多くの受託実績があります。Imaging studyに専門性を持ち、Imaging studyを理解したモニターとしてImaging CRAの社内認定制度を設けており、PETを用いた臨床試験にも精通したモニターが試験を通して施設担当することが可能です。

詳細については次ページの連絡先までお問合せください。

会社概要

所在地

東京本社	〒108-0075 東京都港区港南二丁目13番40号 品川Tビル5階 TEL.03-6631-3691
大阪支社	〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階 TEL.06-6399-0007
名古屋事業所	〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 第3診療棟5階 TEL.0562-46-2105

事業内容

1. イメージング技術を活用した医薬品、診断薬、医療機器、バイオマーカーの開発支援
2. 臨床開発支援（モニタリング、品質管理、イメージング・コアラボ業務、画像解析、読影支援等）
3. PET薬剤の治験薬GMP製造支援
4. 臨床開発に係るコンサルティング

ホームページ <https://micron-kobe.com>

LinkedIn <https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>