

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業  
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs
- 研究開発課題名 : (日本語) 炭素 11 標識メチオニン PET による脳腫瘍診断  
(英語) Diagnosis of brain tumor using <sup>11</sup>C-Methionine PET
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院医学研究科 特任教授 玉木長良  
所属 役職 氏名 : (英語) Hokkaido University Graduate School of Medicine, Specially Appointed Professor, Nagara Tamaki
- 実施期間 : 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) プロジェクトの総合推進  
開発課題名 : (英語) Promotion of the Project  
研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学大学院医学研究科 特任教授 玉木長良  
所属 役職 氏名 : (英語) Hokkaido University Graduate School of Medicine, Specially Appointed Professor, Nagara Tamaki
- 分担研究 (日本語) 炭素-11 標識メチオニンの製造に関する事項  
開発課題名 : (英語) Production of <sup>11</sup>C labeled-Methionine Injections  
研究開発分担者 (日本語) 北海道大学アイソトープ総合センター 教授 久下裕司  
所属 役職 氏名 : (英語) Central Institute of Isotope Science, Hokkaido University, Professor, Yuji Kuge
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 薬剤師 西嶋剣一  
所属 役職 氏名 : (英語) Hokkaido University Hospital, Pharmacist, Kennichi Nishijima
- 分担研究 (日本語) 臨床試験の実施  
開発課題名 : (英語) Operation of Clinical Trial in Hokkaido University  
研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究科 准教授 志賀哲  
所属 役職 氏名 : (英語) Hokkaido University Graduate School of Medicine, Associate Professor, Tohru Shiga

- 分担研究 (日本語) ICH-GCP に沿った信頼性の高い臨床研究実施  
 開発課題名: (英語) Support for Clinical Trial in accordance with ICH-GCP  
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究科 教授 荒戸照世  
 所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Graduate School of Medicine,  
 Professor, Teruyo Arato
- 分担研究 (日本語) 研究計画立案および統計解析  
 開発課題名: (英語) Planning of Clinical Trial and Statistical Analysis  
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究科 准教授 伊藤陽一  
 所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Graduate School of Medicine,  
 Associate Professor, Yoichi Ito
- 分担研究 (日本語) 臨床試験の適正な管理および円滑な進捗の支援  
 開発課題名: (英語) Support for the Management and the Promotion of Clinical Trial  
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 教授 佐藤典宏  
 所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Hospital, Professor, Norihiro Sato  
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 教授 杉田修  
 所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Hospital, Professor, Osamu Sugita  
 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院 准教授 稲毛富士郎  
 所属 役職 氏名: (英語) Hokkaido University Hospital, Associate Professor, Fujio Inage
- 分担研究 (日本語) 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  
 開発課題名: (英語) Clinical trial in Osaka University using <sup>11</sup>C-Methionine PET  
 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 教授 畑澤 順  
 所属 役職 氏名: (英語) Osaka University Graduate School of Medicine, Professor,  
 Jun Hatazawa  
 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 下瀬川 恵久  
 (英語) Osaka University Graduate School of Medicine, Professor,  
 Eku Shimosegawa
- 分担研究 (日本語) 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  
 開発課題名: (英語) Study on the Evaluation Methods of <sup>11</sup>C-Methionine PET images and  
 Assessment of the Clinical Trial  
 研究開発分担者 (日本語) 一般財団法人 脳神経疾患研究所 総合南東北病院  
 所属 役職 氏名: PETセンター 医師 窪田和雄  
 (英語) Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience  
 Southern TOHOKU General Hospital, Physician, Kazuo Kubota  
 研究開発分担者 (日本語) 東京都健康長寿医療センター病院 放射線診断科 医長 亀山征史  
 所属 役職 氏名: (英語) Masashi Kameyama, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute  
 of Gerontology, Chief physician

分担研究 (日本語) メチオニン専用合成装置の無償貸与および保守点検  
開発課題名: (英語) Supply and Maintenance of the Equipment of <sup>11</sup>C-Methionine Injections  
研究開発分担者 (日本語) 住友重機械工業株式会社 グループリーダー 石塚徹  
所属 役職 氏名: (英語) Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Group Leader, Tohru Ishizuka

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

#### 【和文】

本研究は玉木長良特任教授(北海道大学大学院医学研究科)を研究代表者とし、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を検証すること、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 の医療機器薬事承認につなげることを目的に実施しているものである。そのため厚生労働省・PMDA と相談の結果、検査に係る費用を患者負担として実施できる先進医療制度による臨床試験(北海道大学病院(以下、「北大病院」)および大阪大学医学部附属病院(以下、「阪大病院」)との多施設共同臨床試験)を行って、C-MET100 の承認審査に活用可能な臨床データを収集してきた。

上記の目標を達成するため、研究代表者が各分担研究者との密な連携を保つとともに研究班会議による相互の情報交換を図ることによりプロジェクトの総合推進に努めた。また、各分担研究者により炭素 11 標識メチオニンの製造、臨床試験の実施、レギュラトリーサイエンス(GCPへの適合)、統計解析、臨床試験実施支援、大阪大学における炭素 11 標識メチオニンをを用いた PET 検査、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、メチオニン専用自動合成装置の無償貸与および保守点検に関する研究課題を進めた。

臨床試験「放射線治療後の再発の検出」は、北大病院は平成 25 年 11 月に先進医療 B の承認を取得し、平成 26 年 3 月から症例獲得を開始し、阪大病院は平成 27 年 8 月に先進医療 B の承認を取得し、同年 11 月から開始に至り、2 医療機関での共同実施体制が整った。その後、症例収集に努めた結果、着実な症例蓄積が進み、PET 検査実施症例数として、平成 28 年度 3 月末時点で 19 症例(北大病院 16、阪大病院 3)、平成 29 年 3 月末時点で、38 症例(北大病院 29、阪大病院 9)まで進捗した。現時点では、中央病理判定が未了のため推定数となるが、本臨床試験の主要評価に必要な病理陽性症例数 33 例のうち少なくとも 25 症例(北海道大学 21、阪大病院 4)に到達(到達率 76%)し、着実に進行している。平成 29 年度以降も試験を継続するが、症例獲得をさらに加速すべく、福島県立医科大学を加えた 3 医療機関での共同実施体制とするため平成 29 年 1 月から同大学との協議および早期の臨床試験開始に向けた準備作業に着手した。

この間、両医療機関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」を受けた製造施設において、C-MET100 を用いて日本核医学会のガイドラインに則り炭素 11 標識メチオニンを製造し、臨床試験での PET 検査に供給し症例蓄積に寄与した。製造体制に関しては、各年度末に自己点検および外部専門家による監査が行われた結果、日本核医学会のガイドラインに適合した体制で炭素 11 標識メチオニンの製造が適正に行われていることが確認された。一方、製造に用いられた C-MET100 については製造業者である分担研究者により各年度末に保守点検が行われた結果、装置性能の健全性に問題がないことが確認された。

また、ICH-GCP、倫理指針への適合、データ信頼性の確保の観点から、モニタリングおよび監査

が行われた結果、これらの点に重大な問題はなく、本臨床試験が倫理的・科学的観点から適正に実施されていることが確認されており、得られた成績を C-MET100 の薬事承認申請資料として使用する上でも問題ないものと考えられる。

【英文】

This research aims to obtain the following objectives ①to verify the superiority of efficacy of detecting recurrence of (tumor) with PET examination using carbon-11 labeled methionine produced by methionine automatic synthesizer (C-MET 100) compared to FDG ②to confirm the safety of carbon-11 labeled methionine produced by C-MET 100 within the hospital which is support by highly reliable data and to attain regulatory marketing approval for carbon-11 labeled methionine.

In order to achieve the objectives mentioned above, we conducted consultation with the Ministry of Health, Labor and Welfare and PMDA. After having these consultation, we have decided to conduct clinical studies under advanced healthcare service (which we can collect examination fee from the patients) at multiple medical institutions to collect clinical data that can be used for regulatory marketing approval review of C-MET 100. We have conducted the study at the following institutions, Hokkaido University Hospital (hereinafter referred to as "HUH") and Osaka University Hospital (hereinafter referred to as "OUH").

For achieving the objectives, principal investigator has been keeping close collaboration with each co-investigator and put an effort to proceed the project by exchanging information with each other through research group meetings. In addition, each co-investigator has contributed to the project by following aspects; preparation of carbon 11-labeled methionine, conducting clinical studies, regulatory science (adaptation of GCP), statistical analysis, support for clinical study implementation, PET examination with carbon 11-labeled methionine at OUH, research on evaluation method of methionine PET images and evaluation of clinical studies, lending and maintenance and/or inspection of methionine-designated automatic synthesizer.

For the clinical study "Detection of recurrence after radiation therapy using C-11 methionine PET" HUH acquired approval of Advanced Medical Care B in November, 2013 and started acquiring case from March 2014. As for OUH, Advanced Medical Care B was obtained in August 2015 and started the study on November of 2015. Then, the joint research system of the two institutions has been established. Since then, as a result of efforts to collect cases, steady accumulation of cases has been proceeded. As a result, 19 cases (HUH 16 cases, OUH 3 cases), have been accumulated as of March 31, 2016. Moreover, 38 cases (HUH 29 cases, OUH 9 cases) have been accumulated as of March 31, 2017. Currently, it is estimated that we have been able to collect at least 25 (HUH 21 cases, OUH 4 cases) out of 33 cases of pathological positive cases that is required for the main evaluation for this study; reaching 76% of its objective. It is still an estimated number due to unfinished central pathology. The study will be continued after FY2017 and beyond. In order to further accelerate acquisition of cases, we have included Fukushima Medical University for this study. In order to establish a joint research system of these three medical institutions, we have started discussion with Fukushima Medical University and begun preparation from January 2017 so that Fukushima Medical University will be able to start the

clinical study as soon as possible. Meanwhile, both medical institutions manufactured carbon 11-labeled methionine in accordance to the guidelines of the Japanese Society of Nuclear Medicine using C-MET 100 at manufacturing facility that received " Certification of PET drug manufacturing facility for carbon 11 labeling methionine". They have supplied carbon 11-labeled methionine for PET examination in clinical studies and contributed to case accumulation. Regarding the manufacturing system, as a result of self-inspection conducted at the end of each fiscal year and audits done by external experts, it has been confirmed that carbon 11-labeled methionine had been manufactured in accordance with the guidelines of the Japan Nuclear Medicine Association. As for the C-MET 100 which is used for manufacturing, as a result of the maintenance inspection conducted at the end of each year by the co-investigator, soundness of the device performance has been confirmed.

Furthermore, as results of monitoring and auditing from the ICH-GCP and Ethical Guidelines point of view, and ensuring data reliability, there has not been any serious problem. Based on that, we consider there is no problem in using the obtained study results for regulatory marketing approval application.

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：北海道大学大学院・医学研究科・玉木長良 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 2 件）

1. Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, Tanaka H, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Fujimoto Y, Yoshimine T. Comparison of diffusion tensor imaging and <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography for reliable prediction of tumor cell density in gliomas. J Neurosurg. 2016 Nov;125(5):1136-1142.
2. Kameyama M, Umeda-Kameyama Y. Strategy based on kinetics of O-(2-[(18)F] fluoroethyl)-L-tyrosine ([18F] FET). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Nov;43(12):2267-2268. PubMed PMID: 27514527.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 脳腫瘍イメージングにおけるアミノ酸 PET の現状 亀山征史 日本医学放射線学会 シンポジウム「分子イメージングの進歩と治療への応用」横浜 2016/4/15 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当事項なし

(4) 特許出願

該当事項なし