

Draft — Not for Implementation

2-Chloro-2-deoxy-D-glucose	YES	NO
Membrane filter integrity test	YES	NO
Bacterial endotoxins (LAL)	YES	NO
Sterility test	YES	NO
Osmolality	YES	NO

(Note: Include stabilizer at both time intervals, if present)

Additionally, we commit that any batch of fludeoxyglucose F 18 injection that fails to meet the acceptance criteria will not be released or, if already distributed, will be withdrawn from the market.

We also commit that FDA will be notified of any changes to the approved application, beyond the variations already provided for in the application, and that any such change will be implemented according to the requirements under section 506A of the Food and Drug Modernization Act and/or 21CFR 314.70 and 21 CFR 314.71 (for NDA) or under 21CFR 314.97 (for ANDA), as applicable.

12. VIAL AND OUTER PACKAGING LABELS

Draft copies of proposed vial and outer packaging labels are provided in attachment _____, page _____.

13. ENVIRONMENTAL ASSESSMENT

In accordance with 21 CFR 25.31(b), the (insert name of sponsor) claims a categorical exclusion from the environmental assessment requirements of 21 CFR 25.20 for approval of fludeoxyglucose F 18 injection on the basis that the estimated concentration of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose at the point of entry into the aquatic environment will be below 1 part per billion. Additionally, to (name of the sponsor)'s knowledge no extraordinary circumstances exist.

[¹³N]アンモニア注射液

化学、製造および管理の章

[¹³N]アンモニア注射液

1. 薬剤の成分と定量的組成

成分	量/mL(濃度)	量/バッチ
薬剤成分 [¹³ N]アンモニア	_____ から _____ mCi @EOS ¹ (_____ から _____ MBq @EOS)	_____ から _____ mCi @EOS ¹ (_____ から _____ MBq @EOS)
他の含有物 ² 1. _____ (例 塩化ナトリウム注射液、USP)	_____ (例 1 mL)	_____ mL

1. EOS = 合成終了時での測定値
2. 薬剤合成に使用する他のすべての原料を記述する。例として、希釈剤、緩衝剤、安定剤、防腐剤など。

2. 成分/原料の管理

A. ターゲット液(出発原料)

[¹³N]アンモニアの製造のために、以下のターゲット液が使用される。

[注: ターゲットに複数の成分が使用される場合は、薬剤合成するために核反応を経たものすべてを含める。]

1	ターゲット液の名称										
2	ターゲット液の製造者の名称および住所										
3	試験および合格基準 [同定、純度、関連品質を管理する試験項目、方法および合格基準を設定しなければならない。]	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">試験</td> <td style="width: 50%; border: none;">合格基準</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border: none; text-align: center;">付録 _____、 ページ _____</td> </tr> </table>	試験	合格基準	付録 _____、 ページ _____						
試験	合格基準										
付録 _____、 ページ _____											
4	製造用の各ロットに実施される同定試験	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; border: none;">試験</td> <td style="width: 33%; border: none;">方法</td> <td style="width: 34%; border: none;">合格基準</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="border: none;">_____</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="border: none;">STP(または SOP)は添付資料 _____、 ページ _____ に記述する。</td> </tr> </table>	試験	方法	合格基準	_____			STP(または SOP)は添付資料 _____、 ページ _____ に記述する。		
試験	方法	合格基準									

STP(または SOP)は添付資料 _____、 ページ _____ に記述する。											
5	分析証明書(COA) Certificate of Analysis	代表的供給者の COA のコピーを添付資料 _____、 ページ _____ に記述する。									
6	ターゲット液を再利用するか。	_____ イエス _____ ノー。									

		イエスならば、その再生方法を添付資料____、ページ____に説明する。 再生水はターゲット液に対する合格基準を満たすか。____イエス、____ノー [注： 再生水がターゲット液に対する合格基準を満たさない場合、その使用は認められない。]
--	--	--

このターゲットは別のサプライヤーも使用する予定である：____イエス ____ノー

イエスならば、それぞれのサプライヤーに関して、上記 1,2 および 5 項に示されるターゲット液の情報を添付資料____、ページ____ に記述する

B. その他の原料

[¹³N]アンモニア注射液の製造には以下に示す原料が使用される

名称	目的	製造業者の名称と住所	各ロットに対する仕様、代表的分析証明書および合格基準
			添付資料____、ページ____
			添付資料____、ページ____

[注： 原料が承認済みの医薬製品である場合は分析証明書を提出する必要はない。他の原料を使用する場合は、それらをリストにし、その情報を添付資料____、ページ____に記述しなければならない。]

C. 試薬、溶媒、ガス、精製カラム、およびその他の原料

[¹³N]アンモニア注射液の製造に使用される各試薬、溶媒、ガス、精製カラムおよびその他の原料に関する情報を以下に記す。

名称	購入先の名称と住所	各ロットに関する品質等級(例： ACS, USP など)または仕様書、代表的分析証明書、および合格基準
1		添付資料____、ページ____

2			添付資料____、ページ____
3			添付資料____、ページ____
4			添付資料____、ページ____
5			添付資料____、ページ____

[注: 他の原料に関する情報を添付資料____、ページ____に記述する。]

3. 標準物質

[¹³N]アンモニア注射液の品質管理方法には以下の標準物質が使用される。

[注: USP の標準物質を利用する場合、その旨を記載する。USP の標準物質を利用しない場合は、標準物質が正当な数値であることを裏付けるデータを指定の添付書類として提出しなければならない。標準物質のロットの純度を記述しなければならない。]

標準物質の名称		供給先の名称と住所	各ロットに対する仕様、代表的分析証明書および合格基準
1	塩化アンモニウム		添付資料____、ページ____

4. 製造およびテスト設備

PET 薬剤製造設備名称: _____

住所: _____

連絡担当者氏名: _____

連絡担当者電話番号: _____

他の製造および試験設備とそれらの機能(該当する場合)を添付資料____、____ページに記述する。

5. 医薬品物質の製造

A. バッチ処方

[¹³N]アンモニアの各バッチの製造には、以下の原料とそれぞれの量が使用される。

[¹³N]アンモニアの製造に使用される各原料の名称の下に、それが最終製品に存在するかどう
うか、その機能、および、各バッチに使用される量(質量または容量)(化学合成と精製過程

で使用されるすべての反応物質、溶液、溶媒、および試薬を含む)を記述する。

原料の名称	原料の機能	使用量

B. 放射性核種の生産

(i) 使用する加速器(たとえばサイクロロン)

[¹³N]アンモニアの生産には以下の加速器が使用される。

製造元: _____

型式 : _____

他の加速器に関する情報を添付資料____、ページ____に記述する。

(ii) 運転パラメータ

- $\text{__}\mu\text{A}$ \pm $\text{__}\mu\text{A}$ のビーム電流で照射する。
- ____分から____分間、照射する。(該当する場合、バッチまたはサブポーション用を識別する)。
- 高圧ターゲットを使用する/使用しない。高圧ターゲットを使用する場合、____psiの圧力下で照射する。

(iii) ターゲット容器の仕様

- ターゲットの容量は____ μL またはmL。
- 生産運転に使用されるターゲット容器は、_____(材質)で構成されている。
- ターゲットフォイルは_____(厚さを記入する)で、_____(材質)で構成されている。
- ターゲットフォイルの交換頻度は_____。
- ターゲット容器とターゲットフォイルの検査基準を添付資料____、ページ____に記述する。

タイプの異なる複数のターゲット容器が使用される場合、各々に関する上記の情報を添付資料____、ページ____に記述する。

C. 薬剤の合成および精製

(i) 合成および精製装置の説明

完全な図式的流れ図を含む合成および精製装置の説明を、添付資料____、ページ____に記述する。

商業ユニットが使用される場合は以下の情報を示さなければならない。

製造元: _____

型式: _____

(ii) 合成および精製工程の説明

合成および精製手順を、前駆体、試薬、使用される溶媒の量、および求められる放射化学収率等の情報を含めて、工程順に従い、添付資料____、ページ____に記述する。

[注: 説明はサブポーションの準備および取扱いも含まなければならない。]

(iii) 薬剤製造中の管理

合成および精製手順は、添付資料____、____ページに記載される工程パラメータをモニタすることで管理する。

上記の管理情報は、マスター生産および管理記録として文書化されている: ____イエス

(iv) 合成後手順

後続のバッチ合成のための洗浄およびパージ手順を含む合成装置の準備の手順について、添付資料____、____ページに記述する。

6. 薬剤の製造

A. 生産工程

合成、精製された薬剤は、最終製品バイアルに回収される。その薬剤の検定と合成法を添付資料____、____ページに記述する。

[¹⁵N]アンモニア注射液の各バッチで使用されるすべての構成部品、原材料および装置の合成工程を記述し、それらをいつでも参照できるようにしておく

合成手順の詳細を記載し、バッチ合成に使用されるすべての成分、材料、設備が記載されているマスター生産および管理記録のコピーを添付資料____、____ページに記述する。

B. PET 薬剤の再処理

製造された PET 薬剤バッチまたはロット(またはそれらのサブポーション)を再処理しない。

製造された PET 薬剤バッチまたはロット(またはそれらのサブポーション)を再処理する必要がある時には添付資料____、____ページに特に記述される条件(状況)下で行う。再処理に使用される有効な手順(SOPを含む)を、添付資料____、____ページに記述する。

C. 梱包とラベリング

薬剤バイアルの梱包に使用される構成部品とラベリングの方法は、____ページ(添付資料____)のマスター生産および管理記録に記載されている。各ロットの仕様書と規格値を添付資料____、____ページに記述する。

7. 運搬容器/密閉容器

- o 実績のある業者から購入した USP タイプ 1 ガラス、ブチルゴムセプタム、およびアルミキャップで構成され、殺菌済みの密閉されたパイロジェンフリーな運搬容器/密閉容器を使用している: ____イエス、____ノー。
- o ノーの場合、運搬容器/密閉容器とその殺菌手順および無菌状態保証を含む完全な情報を添付資料____、____ページに記述する。
- o イエスの場合、USP タイプ 1 のガラス、ブチルゴムセプタム、およびアルミキャップで構成される____mL の運搬容器/密閉容器を、下記の製造業者から購入する。運搬容器/密閉容器のロットの仕様書と検査基準を添付資料____、____ページに記述する。

運搬容器/密閉容器カタログ# _____
供給元の名称と住所 _____

医薬品承認番号 _____

当社の申請でFDAがDMFを参照する権限を与えているDMF所有者からの添付文書を、添付文書____、____ページに記述する。

8. 完成投薬形式の管理

A. サンプリング手順

[¹³N]アンモニア注射液の各バッチは、最大____回のサブポーション(合成ロットの意)で構成され、各サブポーションは、新しい1ヶのバイアルから複数のバイアルに移される。

各バッチ(すなわち、すべてのサブポーション)が確実に薬剤の規格値を満たすため、下記のバイアルに対して品質管理試験を行う。

- ・ 最初と最後のバッチで得られるバイアル(サブポーション)
- ・ 最初のバイアル: バッチで合成された____サブポーションはすべて同等であることが確認される。3つのバッチでそのサブポーションの同等性を実証するためのデータを(最初、中間、および最後からテストサンプルを取る)添付資料____、____ページに記述する

B. 規格値、試験方法および試験頻度

[¹³N]アンモニア注射液の各バッチは、本申請に記載される標準テスト手順(STP)に従って試験を行うとき、以下の仕様を満たす。

[注: 以下の試験項目は、一般的な製造方法に基づいている。以下に示される原材料を使用しない製造法である場合、異なる製造方法を使用する場合、または他の不純物が生成する場合は、適切な試験項目、規格値、試験方法、およびその合成法にもっと適した試験頻度を設定しなければならない。]

項目	規格値	試験方法	頻度
外観	鉛ガラスを通して目視で観察したとき、無色で微粒子が見られない。	十分な光の下で目視で観察。 STP#_____	バッチの各サブポーションをテストする。
半減期	測定された半減期が9.5 - 10.5 分の間。	10 分間以上の間隔を置いてのサンプルの放射能減衰の測定。 STP#_____	品質管理用に分取した薬剤。臨床サブポーションの準備の前に完了した最初のサブポーションに対するテスト。
放射化学的同一性	テスト溶液の主要ピークの保持時間(Rt)が、標準試料溶液の保持時間と一致する(±5%)。	HPLC STP#_____	品質管理サブポーション。臨床サブポーションの準備の前に完了した最初のサブポーションに対するテスト。
確認試験	規格値を記入する。	減衰した試料のガンマ線分光法	試験頻度を記入する。

		STP# _____	
放射化学純度	95.0%以上 [¹³ N]アンモニアとして	HPLC STP# _____	品質管理サブポーシ ョン。臨床サブポーシ ョンの準備の前に完了した 最初のサブポーシ ョンに対するテスト。
定量分析(放 射能濃度)	各サブポーシ ョンに 関 して ___ mCi から ___ mCi/mL @ EOS (パイ アル)	USP STP# _____	各サブポーシ ョン
比放射能	10 Ci/mmol 以上	HPLC STP# _____	試験頻度を記入する。
pH	4.5 - 7.5 (USP)	色見本つき pH 試験 紙 STP# _____	品質管理サブポーシ ョンまたは各サブポーシ ョン(生産方法による)。リ リースの前に完了した 最初のサブポーシ ョンのテスト。
液滴フィルタ の完全性	使用するフィルタの規 格値を記入する。	泡立ち点測定 STP# _____	試験頻度を記入する。
エンドトキシン 試験 (LAL)	注射液の 175/V USP EU mL 以下。ここでV は最大投与されるパイ アル含有容量	STP# _____	品質管理サブポーシ ョン、リリースの前に完了 した最初のサブポーシ ョンのテスト
無菌試験	無菌	STP# _____	品質管理サブポーシ ョン、準備から 24 時間以 内にテストを開始する。
浸透圧重量 モル濃度	等張性(規格値を記入 する)	STP# _____	検証/計算
化学的純度 (特定の製造 法に基づいて 適切な項目を 記述する)	各々について規格値を 記入する。	方法を記入し STP # を記入する。 STP# _____	品質管理サブポーシ ョン。臨床サブポーシ ョンの準備の前に完了した 最初のサブポーシ ョンに対するテスト。

9. 分析試験方法の説明

下記のように、バリデートされたテスト手順(STP)を記入する。

[注: 各手順は、少なくとも以下の情報を含まなければならない: (1) 分析用試薬・機器とそれらの品質、(2) 試験中に使用されるすべての装置と条件、(3) 試験の準備方法、規格値、および分析方法、(4) 試験方法の詳細な説明、(5) 定量試験で実施される正確な計算、(6) 結果の記録、(7) 実施されるシステム適切性テスト(性能スケジュール、使用されるシステム適切性規準、および装置の正しい性能を確保するための合格基準を含む)]

テスト	STP 文書	添付資料	ページ番号
外観			
半減期			
放射化学的純度			
確認試験			
定量分析(放射能濃度)			
比放射能			
pH			
放射性異核種			
比放射能			
液滴フィルタ完全性テスト			
エンドトキシン試験(LAL)			
無菌試験			
浸透圧重量モル濃度			
化学的純度[試験法を明示する]			

クロマトグラフィ、放射性核種純度および微生物学的検査の試験方法については、用いる試験方法が適切であることを証明するために、確認データを添付資料____、____ページに示す。

10. 微生物学的確認(バリテーション)

ここでは、PET薬剤申請の第10章(微生物学的確認)に記述しなければならない内容を説明する。この章の最後に、申請に必要な情報を一覧表にするために使用できる表を添付した。

申請の微生物学的確認の章は、注射可能なPET放射性薬剤の無菌状態の安全を確保する手順を説明するために使用する。微生物学的試験は、化学的試験とは別個に行われるので、微生物学的確認の添付資料は、直接提供しなければならない。この章の序説では、製品の運搬容器/密

閉容器(サイズ、形状および構成)と、患者に投与することができる薬剤の時間と最大量を説明しなければならない。さらに、微生物学の章で、以下の問題の各々を取り扱わなければならない。

○ 製造場所

製造場所(名称と完全な住所)を明確にし、製造区域についての明細を添付しなければならない。明細には、原材料を微生物学的汚染源から保護する環境管理(たとえば、層流フード、バイオセーフティ保管庫、アイソレータ)の存在を含む必要がある。

○ 合成装置および構成部品

装置と構成部品の準備方法を提出書類に要約しなければならない。無菌バイアル、シリンジ、移送セットおよびフィルタを業者から購入し、薬剤の製造に使用するとき、適切な内容ならば購入元からの「分析証明書」を代替とすることができる。製造中に PET 薬剤溶液と接触する再利用可能な部位は、生物学的負担を管理するために、エンドトキシンを排除するための準備し、消毒(または殺菌)しなければならない。PET 施設で構成部品を殺菌する場合、それらの殺菌工程と構成部品の衛生的な組立て法を実験的に立証し、申請書に結果の概要を示さなければならない。

施設で実施される殺菌については、滅菌装置の性能を定期的を確認し、その方法と最後の調査結果の概要を含めて記述しなければならない。非経口投与の薬剤は無菌でなければならない。PET 溶液は、通常、ろ過、殺菌され、ピロジェンが除去された容器(たとえば複数投与量バイアル)に移送される。特定の PET 薬剤は通常のバイアルを使用することはできず、これらは特殊な配慮を必要とする。PET 施設によっては、さらに加工を行うため、遠隔エリアに製品溶液の複数のバッチを送るのに長い流体ラインを使用することができる。これらの供給ラインは、準備と、使用の持続期間の確認を含めて申請書に記述しなければならない。特殊な方法と構成部品を使用する場合は、無菌状態の確保に対するそれらの影響について説明しなければならない。

○ 設備環境管理

製造工程の概要では、投与する薬剤を製造するために使用される作業場の管理システムについて記述しなければならない。作業場は清潔でなければならない。合成装置は、材料が品質低下なしに無菌区域に移送されるような場所にななければならない。無菌部品、材料および装置が、無菌区域に搬送されるとき、保護ラッピングまたは容器に入っていることをバッチレコードが示すことが推奨される。また、製品バイアル、通気フィルタ、無菌流体ライン、出口フィルタ、および注射針は、無菌で使い捨ての、ディスポーザブル部品であることが推奨される。

○ 無菌区域

多くの施設には無菌溶液を完成薬剤用の無菌容器へ移送するための無菌区域がある。これに該当する場合、完成薬剤を製造するときに使用される無菌フード、アイソレータ、またはその他の適切な環境システムエリアの明細を申請書に含めなければならない。正式名称(たとえば ISO または US Fed. Std 209E)を使用して、無菌環境における空気清浄度のクラスを指定すべきである。無菌環境の微生物学的試験を定期的に行い、微生物学的試験方法(サンプリング方法と頻度、培養地、培養時間、および温度)を記述しなければならない。これらの方法は、塗抹標本または表面の接触板、およびセトルプレートまたは動的空気採取装置を用いることができる。試験項目の一つとして、空気中の生育不能な粒子数について概要を記述しなければならない。ただし、これらのテストは微生物学的試験ほど頻繁に行わなくても良い。

○ 無菌技術

申請書中に、無菌区域作業員の資格付与プログラムについて概要を記述しなければならない。無菌製品を作るために使用する無菌技術は、工程シミュレーション調査によって評価しなければならない。新しい作業員に資格を付与するため、シミュレーションを 3 回行うものとする。各作業員は、毎年 1 回、または手順に変更が発生したとき、シミュレーションを反復しなければならない。微生物学的方法、規格値、およびこれらのシミュレーションの結果(初期調査または最後の年次調査)を提出しなければならない。

○ ろ過工程の適格性

殺菌ろ過は、注射可能 PET 放射性薬剤の溶液から微生物を除去するための重要な手順である。フィルタが商業フィルタ製造業者によって製造、殺菌されるとき、一般に、フィルタ製造業者から圧力と流量のろ過条件が提供される。製造業者からの証明書は容認されるが、圧力または流量のようろ過条件をバッチレコードで識別されなければならない、それを超えてはならない。薄膜と外装が微生物を保持する能力を失っていないことを実証する安全性試験は、製造業者の推奨する方法に従って実施することができる。代替のフィルタ安全性試験方法は、それが容認可能であることが実証される場合に使用することができる。PET 放射性薬剤をろ過した後、薬剤が投与される前に、殺菌薄膜フィルタの安全性試験が実施されることをバッチレコードに示さなければならない。フィルタ安全性試験の方法と合格基準を申請書に記述しなければならない。

○ 完成薬剤の微生物学的試験

PET 放射性薬剤を含む非経口投与用のすべての薬剤は、無菌で、エンドトキシンがあってはならない(USP <1>、注射液)。薬剤の製造後、無菌試験およびエンドトキシン試験を速やかに開始しなければならない。申請書に試験方法を記述しなければならない(または参考文

献を提出しなければならない)。試験方法の詳細は、サンプリング方法、サンプル量、微生物学的試験方法、規格値、および不適合時の処置を含まなければならない。エンドトキシン試験結果に関する規格値は、患者への投与量をエンドトキシン限度に関連付ける計算も含まなければならない。

微生物学的確認試験に関して第 10 章に含める情報内容の表として以下を使用することができる。

試験または規準	文書	ページ番号
薬剤の概要		
運搬容器および密閉容器		
患者への最大投与量		
施設の説明		
無菌装置と構成部品		
1 回の利用	分析証明書	
再利用可能	殺菌確認	
環境管理		
無菌区域環境モニタ		
無菌工程シミュレーションの方法と結果		
無菌ろ過工程		
微生物の保持テストまたは証明書		
圧力および流量限度		
フィルタ安全性試験方法		
使用后安全性試験限度		
無菌試験方法、規格値と管理		
不適合時の処置		
エンドトキシン試験方法、規格値および管理		

エンドキシン限度の決定		
不適合時の処置		

11. 安定性とバッチデータ

A. 使用期限

[¹³N]アンモニア注射液が _____ °C +/- _____ °C で保存されるとき、EOS から _____ 分/時間の使用期限を設定する。

[注： 管理された室温の定義については USP 参照。]

B. 安全性データ/バッチデータ

提出書類が NDA (法令の章 505(b)(2)に基づく)である場合、設定される放射能濃度の上限範囲で製造され、_____ °C +/- _____ °C で保存された [¹³N]アンモニア注射液の 3 つのバッチに関する完全なリリースおよび安定性データを添付書類 _____、 _____ ページに記述する。

提出書類が ANDA (法令の章 505(j)に基づく)である場合、設定される放射能濃度の上限範囲で製造された 3 つのバッチに関する完全なリリースデータを、設定される放射能濃度の上限範囲で製造され、_____ °C +/- _____ °C で保存された [¹³N]アンモニア注射液の 3 つのバッチのうち 1 つに関する安定性データとともに、添付書類 _____、 _____ ページに記述する。

さらに、各安定性バッチについて、

- バッチは、製造されたときと同じ密閉容器に保存された： _____ イエス
- バイアルは転倒状態で保存された： _____ イエス
- 投与時に規格の章に示されるすべての検定が実施された： _____ イエス
- 設定される使用期限の最後に、外観、放射化学純度、放射核種純度、および pH (および存在する場合は安定剤濃度)も評価された： _____ イエス

[注： 申請書に複数の製造場所が含まれる場合は、申請書を提出する前に、提出されるべきバッチデータに関して審査部門と協議すること。Division of Medical Imaging and Radiopharmaceutical Drug Product の電話番号は(301)827-7510。]

C. 承認後の責務

承認後、毎年最小限度 1 バッチの [¹³N]アンモニア注射液を、下記の手順に従って試験する責務が生ずる。バッチバイアルの全容量を _____ °C で、_____ 時間 (EOS から) 転倒させて保存し、完成薬剤試験に関して本申請に記述される仕様書と手順に従って検定する。この

ような試験結果は、年次レポートとしてFDAに提供する。

テスト	投与時に試験	使用期限経過時に試験
外観	イエス	イエス
半減期	イエス	ノー
放射化学的純度	イエス	イエス
放射性核種純度	イエス	イエス
容量分析(放射能濃度)	イエス	ノー
pH	イエス	イエス
比放射能	イエス	イエス
放射化学異核種	イエス	ノー
化学的純度	イエス	ノー
液滴フィルタ安全性試験	イエス	ノー
エンドトキシン試験(LAL)	イエス	ノー
無菌試験	イエス	ノー
浸透圧重量モル濃度	イエス	ノー

さらに、規格値を満たすことができない ^{13}N アンモニア注射液のバッチまたはそのサブポートを投与せず、またはすでに供給されている場合は、市場から回収する責任がある。

また、申請時に規定されている数値が変動幅を超え、承認された申請内容の変更を行う場合はFDAに通知し、このような変更が、Food and Drug Modernization Actのセクション506Aまたは21CFR 314.70および21CFR 314.71(NDAに関して)、または、21CFR 314.97(ANDAに関して)に基づいて、実施されることを約束する。

12. バイアルおよび外部梱包ラベル

設定するバイアルおよび外部梱包ラベルの草案を添付資料____、____ページに記述する。

13. 環境査定

21CFR 25.31(b)に従って、(保証人の名称を挿入する)は水の環境への入口ポイントにおいて、 ^{13}N アンモニアの評価濃度が1ppb以下であるという規定に基づいて、 ^{13}N アンモニア注射液の承認に関する21CFR 25.20の環境査定必要事項からの絶対無条件的な除外を断言する。さらに、(保証人の名称)の知る限り、異常な状況は存在しない。

案 ー 非実施用

[¹³N]アンモニア注射液 診断用薬品 ー 静注投与用

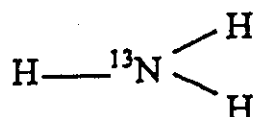
この手引書はFDA医薬品評価研究センター(CDER)のポジトロン放射断層撮影法(PET)運営委員会によって準備されました。本手引書の書類はPET用薬品に関するNDAおよびANDAの内容と様式についてFDAの現在の考えを示すものです。この書類はいかなる人の権利またはその人のための権利を生むものでも、与えるものでもなく、またFDAおよび一般大衆を拘束するために運用するものでもありません。もし該当する法規、規則またはその両者の条件を満たすならば、代案を使用することができる。

案 - 非実施用

[¹³N]アンモニア注射液 診断用薬品 - 静注投与用

説明

[¹³N]アンモニア注射液はポジトロン放射性薬品で、[¹³N]アンモニアポジトロン放射断層撮影法 (PET) の造影に関連して診断に使用される。この注射液は静注で投与される。有効成分 [¹³N]アンモニアは分子式が¹³NH₃、分子量は 16.02 で、化学構造は次のようになる。



[¹³N]アンモニア注射液はそのままで使用可能な無菌、非発熱性、清澄、無色の溶液で得られる。この溶液は0.9%塩化ナトリウム水で合成終了時(EOS)には1mLあたり___MBqから___MBq* (___mCi から___mCi)*の[¹³N]アンモニアを含んでいる。[¹³N]アンモニアの比放射能は Ci/mmol*以下で、溶液のpHは___と___との間になる。*2

物理的特性

[¹³N]窒素は陽電子を放射しながら[¹³C]炭素(安定同位体)に崩壊し、物理的半減期は9.96分である。造影に有効な主な光子は、陽電子が電子と反応するときに生成され、同時に反対方向に放射される2本の511 keVのガンマ線(光子)である(表1)。

表1: 窒素 N13 に関する主な放射線放射データ

放射線/照射	崩壊ごとの%	エネルギー
ポジトロン(β+)	100	1190 keV (最大)
ガンマ線(±)**	200	511 keV

** ポジトロンの崩壊によって生成されます。

* 申請者は記載していないすべての情報を記入すること。

*2 現行の USP 規格は比放射能が“mmolにつき 37 x 10⁴ MBq (10 Ci) 以上で、pH<791>は”4.5と5.5の間“でなくてはならないと述べている。[¹³N]アンモニア注射液の現行 USP 規格は目下改正中である。

[¹³N]窒素に対する特定ガンマ線定数は1cm の距離で 5.0 R/hr/mCi (0.3 Gy/hr/kBq)である。511keV ポジトロンに関する鉛 (Pb) の HVL は 4.1 mm である。選ばれた減衰定数は鉛製遮蔽板の厚さの関数として表 2 に示してある。たとえば、厚さ 52.8mm の鉛の使用は外部放射を約1000 倍減衰させる。

表 2: 鉛製 (Pb) 遮蔽板による 511keV ポジトロンの減衰

遮蔽板(Pb)の厚さ mm	減衰定数
4.1	0.5
8.3	0.25
13.2	0.1
26.4	0.01
52.8	0.001

表3は一定の時間間隔で残留している核種の崩壊比を列記したものである。この情報は放射性核種の物理的崩壊に関して補正するために利用される。

表 3: 窒素 [¹³N] の物理的崩壊表

分	残留分画
0*	1.000
5	0.706
10	0.499
15	0.352
20	0.249
25	0.176
30	0.124

臨床薬理学

総説

[¹³N]アンモニア注射液は静注投与後、身体の全器官に急速に配分されるアンモニアの同位元素利用識別法による類似化合物である。心筋層の最適な PET 造影は、通常は投与後 15 分から 20 分の間に達成される。

薬力学

静脈注射後、[¹³N]アンモニアは冠状動脈を経由して心筋層に入る。それは冠状毛細血管の中の血液から心筋層に抽出され、そこで急速に [¹³N]グルタミンに新陳代謝され、細胞の中に保持される。心筋層の中における [¹³N]アンモニアと [¹³N]グルタミンの存在は心筋の PET 造影を可能にする。PET 技術は心筋層の中における静注 [¹³N]アンモニアの三隔室内処理の仮定に基づいて心

筋層の血流を測定する。このモデルでは、心筋層への血液の送達を表わす速度定数の値および心筋細胞へ抽出される ^{13}N アンモニアの分画は心筋層血流の基準となる。心筋層の血流評価のためのPET造影は通常 ^{13}N アンモニア注射液の投与時に始まり、約10分間継続する。

薬物動態学(薬物速度論)

静注後、 ^{13}N アンモニア注射液は約2.84分の生物学的半減期(約2.21分の有効半減期)で血液の中から急速になくなる。心筋層の中では、その生物学的半減期は2分以下(1.67分以下の有効半減期)と推定されていた。脳内では、その生物学的半減期は3秒以下である。

この ^{13}N アンモニアの大量投与は、体重70kgの健常な成人の血液内アンモニアの正常範囲(0.72 ~ 3.30 mg)に比べて、非常に少ない。

分布

検討した文献に基づいて、 ^{13}N アンモニアまたはその ^{13}N 代謝産物の血漿蛋白との結合については研究されていない。

代謝

^{13}N アンモニアは肝臓の中で5酵素段階的代謝(five-enzyme step metabolism)を受け、 ^{13}N 尿素(主要循環代謝産物)を産出する。それはまた骨格筋、肝臓、脳、心筋層、その他の器官の中でグルタミン・シンターゼによって ^{13}N グルタミン(組織内主要代謝産物)に代謝される。 ^{13}N アンモニアの他の代謝産物には ^{13}N グルタミンまたは ^{13}N アスパラギン酸塩の形の少量の ^{13}N アミノ酸陰イオン(酸性アミノ酸)を含む。

排出

^{13}N アンモニアは体内から主として ^{13}N 尿素として尿から排出される。

特定集団の薬物動態学

腎不全患者: 検討した文献に基づいて、腎臓障害が ^{13}N アンモニア注射液の動態に与える影響は検討されていない。

肝臓障害患者: 検討した文献に基づき、肝臓障害が ^{13}N アンモニア注射液の動態に与える影響は検討されていない。