

特にその必要性が高い医薬品及び医療用具の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ること」である。薬事法では、開発から流通までの各段階において、次のような規制を行っている。

[開発段階] 承認審査制度

- ・承認審査において、各種添付資料に基づき、有効性、安全性を確認する。
- ・希少疾病用医療用具については、指定されることで、優先的に審査が行われる。
- ・治験は、治験届を行ない、GCP に則って実施することで、治験データの信頼性を確保し、治験に協力される患者さんの人権を擁護する。

[製造(輸入)段階] 製造(輸入)管理制度

- ・下記許可要件を確認して、都道府県が製造(輸入販売)業の許可を行う。
- ・人的要件(役員の欠格条項非該当、責任技術者の選任)を満足していること。
- ・構造設備基準(薬局等構造設備基準)を満足していること。
- ・製造管理及び品質管理基準(GMPの制定、実施及び記録作成)を満足していること。

[流通段階] 流通管理制度

- ・販売業、賃貸業を営む場合は届出を行う。
- ・その際、販売管理者、賃貸管理者(資格要件あり)の選任が必要である。
- ・3年に1度、定期報告書を提出する。

[使用段階] 評価管理制度

- ・新医療用具の再審査、その他医療用具の再評価等を行う。

これらを規定する薬事法の構成は、およそ以下の通りである。

法律:	薬事法
政令:	薬事法施行令
省令:	薬事法施行規則 薬局等構造設備規則 医療用具の製造管理及び品質管理規則
告示:	日本薬局方(現在、第14改正版) 各種基準など
通知:	薬務局長通知、課長通知など

## 2. 医療用具について

「医療用具」は、薬事法第2条第4項において、「人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている器具器械であって、政令で定めるもの」と定義されている。

政令とは、薬事法施行令のことを指し、その別表第1に一覧表で定められている。医療用具は大きく5つ(器具器械、医療用品、歯科材料、衛生用品及び動物専用医療用具)に分類され、さらに細分化、具体的に定められる。それらを類別といい、下記のように分類される。

- I 器具器械 … 第1号～第84号
  - ア)病院用のもの … 第1号～第12号
  - イ)診断用のもの … 第13号～第28号
  - ウ)手術用のもの … 第29号～第46号
  - エ)処置用のもの … 第47号～第58号
  - オ)歯科専用のもの … 第59号～第70号
  - カ)簡易医療器械 … 第71号～第83号

- キ)付属品 … 第84号
- II 医療用品 … 第1号～第6号
- III 歯科材料 … 第1号～第9号
  - ア)口腔内に接着するもの … 第1号～第5号
  - イ)口腔内に接着するもの以外のもの … 第6号～第9号
- IV 衛生用品 … 第1号～第4号
- V 動物専用医療用具 … 第1号～第11号

さらに、人体に対するリスクの最も低いクラス I から最も高いクラスIVに分類される。

クラス	クラス分類の考え方	承認の取扱い等の考え方
I	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するもの のうち、動力を要せず、物質又はエネルギーを供給せず、 かつ、放射線又は電磁波を照射しないもの</p> <p>②人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するもの のうち、①以外のものであって、不具合を生じた場合であ っても、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いと考 えられるもの</p> <p>③歯牙又は口腔粘膜のみに接触するものうち、歯牙への 充填又は長期間口腔粘膜に接触しないものであって、不具 合を生じた場合であっても、人体に対し重大な危険を与え る可能性が低いと考えられるもの</p> <p>④組織、創傷部位等に接触する(*)ものうち、埋込み又は 留置を行わないものであって、不具合を生じた場合であ っても、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いと考 えられるもの</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬事法施行規則第18条別表第一に掲げることにより承認を不要とする。</li> </ul>
II	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するもの のうち、クラス I の①以外のものであって、不具合が生じ た場合、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いとは 考えられないものの生命の危険又は重大な機能障害に直結 する可能性は低いと考えられるもの</p> <p>②歯牙又は口腔粘膜のみに接触するものうち、歯牙への 充填又は長期間口腔粘膜に接触しないものであって、不具 合を生じた場合、人体に対し重大な危険を与える可能性が 低いとは考えられないもの</p> <p>③歯牙への充填又は長期間口腔粘膜に接触するものであ つて 、不具合を生じた場合であっても、人体に対し重大な危険 を与える可能性が低いと考えられるもの</p> <p>④組織、創傷部位等に接触する(*)ものうち、埋込み又は 留置を行わないものであって、不具合を生じた場合、人体</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・品目ごとに承認を要するが、適切な基準が設定された場合は承認を不要とする。</li> <li>・原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出は不要</li> </ul>

	<p>に対し重大な危険を与える可能性が低いとは考えられないものの生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性は低いと考えられるもの</p>	
III	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人体に接触しないもの又は健常皮膚のみに接触するものうち、クラスⅠの①以外のものであって、不具合が生じた場合、生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性が低いとは考えられないもの</p> <p>②歯牙への充填又は長期間口腔粘膜に接触するものであって、不具合を生じた場合、人体に対し重大な危険を与える可能性が低いとは考えられないもの</p> <p>③組織、創傷部位等に接触する(*)ものうち、埋込み又は留置を行わないものであって、不具合を生じた場合、生命の危険又は重大な機能障害に直結する可能性が低いとは考えられないもの</p> <p>④埋込み又は留置を行うものであって、不具合が生じた場合であっても、生命の危険に直結する可能性が低いと考えられるもの</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>品目ごとの承認を要する。</li> <li>一部のもので新医療用具に該当するものは、原則として品目ごとに臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要</li> </ul>
IV	<p>以下のいずれかに該当するもの</p> <p>①人又は動物の組織又は細胞を利用したもの</p> <p>②埋込み又は留置を行うものであって、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する可能性が低いとは考えられないもの</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>品目ごとの承認を要する。</li> <li>原則として品目ごとに臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要</li> <li>一部は特定医療用具</li> </ul>

また、申請時の区分は、以下のようになる。

#### 1) 新医療用具

構造、使用方法、効能、効果又は性能が、既承認品目と比べ明らかに異なる医療用具で、薬事法第14条の4に基づき再審査の指示を受ける対象となるもの。

#### 2) 改良医療用具

構造、使用方法、効能、効果又は性能が、既承認品目と実質的に同一とは言えない医療用具で、再審査の指示を受ける対象となるほどの新規性はないもの。

#### 3) 後発医療用具

構造、使用方法、効能、効果又は性能が、既承認品目と実質的な面で同一と言える医療用具。いわゆる『ゾロ品』。

### 3. 承認審査について

#### 1) 承認審査

医療用具の製造承認については、薬事法第14条に規定されている。その第2項において、第1号で効能、効果、又は性能(有効性)が認められない時、第2号で有効性に対して著しく

有害である(安全性が確認できない)時は、承認を与えないと規定されていることから、申請書には、有効性、安全性に関する資料を添付して実証する。

後発医療用具については、法第14条の3により、財団法人医療機器センターによる調査(同一性調査)を受ける。既承認医療用具と同一性があると考えられるものについては、医療機器センターにおいてその調査を行ない、その結果に基づいて承認を与えることにより、審査の迅速性を担保する。

## 2) 研究開発促進

薬事法第14条第5項に希少疾病用医療用具の記載があり、希少疾病用医療用具と認められると優先的に審査が行うことができる。また、薬事法第77条の2の3において、税制上の優遇措置ができるように規定されている。

## 3) 治験(臨床試験)

治験(臨床試験)に関しては、薬事法第80条の3において、次のような事項が規定されている。

- ①省令で定める基準にしたがって行わなければならないこと
- ②予め治験の計画を届けなければならないこと
- ③治験の対象となる器具器械の使用により保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認める時は、治験依頼の取り消し、変更、その他必要な指示を行うことができること

薬事法第14条第3項により、医療用具の承認申請を受ける場合は臨床試験データを添付しなければならないとされているが、承認申請に当たり、その医療用具が臨床試験データを必要とするか否かについては、通知(平成11年7月9日医薬安全局長通知医薬発第827号、医薬安全局審査管理課長通知医療審第1043号)により定められている。これによると、医療用具の人体に対する危険性に応じてクラスⅠからクラスⅣまで4つの分類がなされており、クラスⅣについては、承認申請に当たり原則として臨床試験データの提出が必要とされ、クラスⅢに分類される医療用具については、新医療用具に該当するものについてのみ臨床試験データの提出が必要とされている。

承認申請書に臨床試験の試験成績に関する資料が必要となる場合について以下に示す。

資料の内容	添付すべき資料	新構造医療用具	クラスⅣの医療用具	クラスⅢの医療用具	クラスⅡの医療用具	その他の医療用具
			新構造医療用具以外	新構造医療用具以外の新医療用具		

臨床試験の試験成績に関する資料	1. 臨床試験の試験成績に関する資料	要	要 原則として品目ごとに臨床試験の試験成績に関する資料の提出が求められるが、合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によつても評価できる場合にあつては、この限りではない。	個々の医療用具により判断 新規性が高いもの等、臨床試験の試験成績に関する資料により有効性、安全性を評価することが必要とされる場合がある。	不要 原則として臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しないが、安全性等の評価のため、例外的に一部の医療用具について必要とされる場合がある。
	2. 新医療用具の使用成績等に関する調査実施計画書(案)	要	要	個々の医療用具により判断	不要

- 「新医療用具」とは、既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具と構造・原理、使用方法、効能、効果、性能等が明らかに異なる医療用具をいう。なお、新構造医療用具は新医療用具に含まれる。
- 「新構造医療用具」とは、既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具と基本的な構造・原理が明らかに異なる医療用具をいう。

ここで、前述の通知によると「クラスⅢに該当する医療用具については、臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要とされるものと必要とされないものがあるが、現時点において原則として提出が求められるものは別紙1(別紙1の15に「放射性医薬品合成設備」が掲載されている)のとおりである。また、別紙1に掲げられた医療用具であっても、合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によつて評価できる場合にあつてはこの限りではない。さらに、別紙1に掲げられていない医療用具であっても、当該医療用具の有効性、安全性を評価するには臨床試験の試験成績に関する資料が必要とされる場合があるので、申請に当たっては、事前に医薬品医療機器審査センター第四部医療用具審査担当あて相談することが望ましい」となっている。

具体的な事例では、各クラス共通で「新たな効能・効果等の追加を行う一部変更承認申請の場合」は「新医療用具」となっており、また、クラスⅢで「医薬品合成設備のうち、合成される医薬品が新規のもの」は「新医療用具」、「医薬品合成設備のうち、合成される医薬品自体は既存の医薬品であるが、合成設備としては類似医療用具が存在しないもの」は「新医療用具または改良医療用具」とされている。

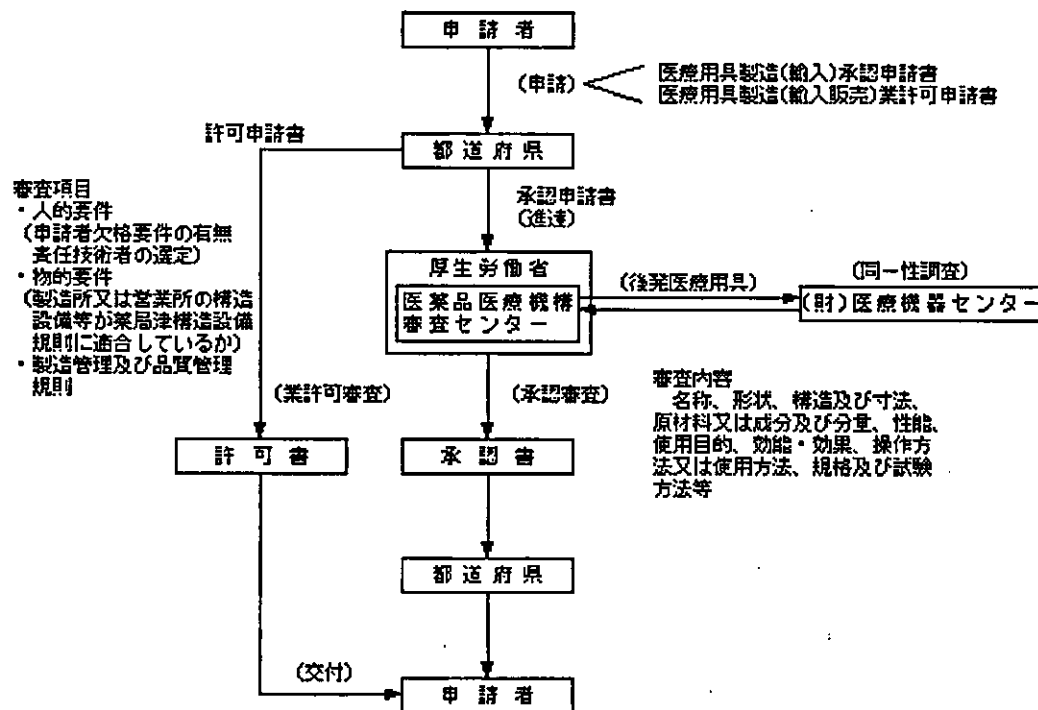
医療用具の外国臨床試験データについては、我が国臨床試験の実施基準(GCP)又はこれと同等以上の外国のGCPに適合していること、適切な実施方法・評価方法により実施されていること、信頼性のある医療機関において実施されていること、信頼性を確保するため必要により個別の症例記録等の生データを調査し得ることを条件として受け入れられている。さらに、米国の臨床試験データについては、GCPに基づいて作成され、かつFDAへの審査申請の添付資料として用いられたデータであれば、平成9年3月より完全埋め込み型心

臓など日本に医療技術のない例外的なもの(クラスIV)を除いてほぼ全面的に受入れ可能となっている(外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて(平成9年3月31日薬発第479号))。

#### 4. 承認・許可申請、審査の流れ

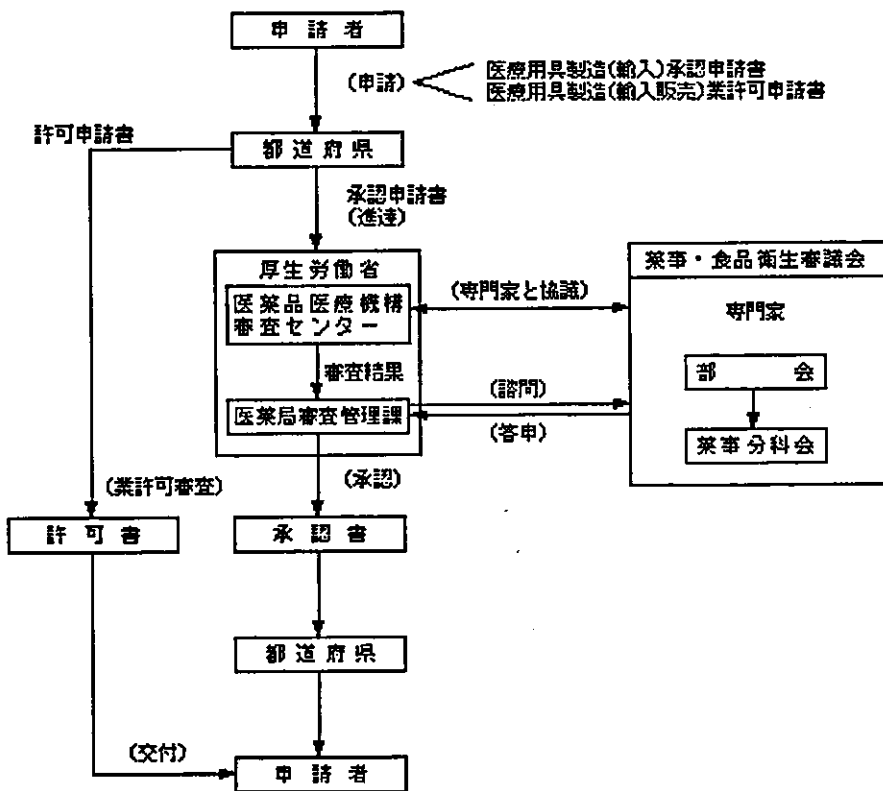
##### 1) 後発医療用具の申請及び審査の流れ

標準審査期間は4ヶ月だが、医療機器センターとのやり取りが増えるとその分、承認までの期間がのびる。

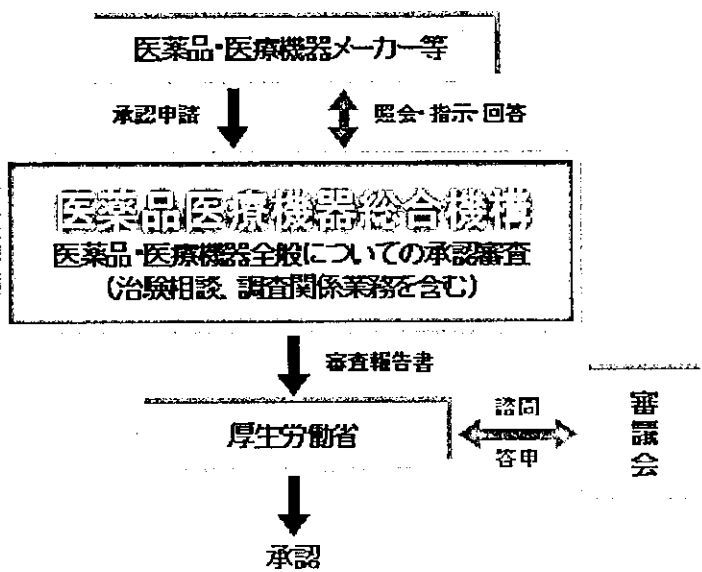


##### 2) 新医療用具・改良医療用具の審査の流れ

標準審査期間は1年だが、医薬品医療機器審査センターとのやり取りが増えるとその分、承認までの期間がのびる。



平成16年度より、医薬品・医療用具の承認審査を行う新たな独立行政法人「医薬品・医療機器総合機構」を設立し、従来の分散した医薬品・医療機器審査関係3組織（医薬品医療機器審査センター、医薬品機構及び（財）医療機器センター）の業務を統合し、承認審査期間の短縮、第三者認証制度の円滑な施行、迅速かつ適切な安全対策等、より効率的な承認審査を進める。これにともない、承認審査の流れは以下ようになる。



### 5. 優先審査制度について

優先審査は、薬事法第14条第5項の規定に基づき平成5年から制度化されたものであり、承認申請された医薬品・医療機器が、(1)希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器、(2)そ

の他の医療上特に必要性が高いと認められるものに該当する場合に、他の医薬品・医療機器の審査に優先して審査を行うものである。

また、上記(2)の「その他の医療上特に必要性が高いと認められるもの」とは、次のいずれの要件にも該当するものとされている。

ア. 適応疾病が重篤であると認められること

イ. 既存の医薬品又は治療方法と比較して、有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められること

選定の手順は平成15年4月から以下の手順で行われている。

- (1) 申請者は承認申請時に優先審査希望の理由書を添付して申請
- (2) 申請後の早い段階で、薬事・食品衛生審議会に属する専門家から意見聴取
- (3) 優先審査品目の指定の可否を決定し、申請者に通知
- (4) 直近の薬事・食品衛生審議会の担当部会に報告の上、了承を得る

### 考察

「新しいPET用薬剤の自動合成装置の承認」と「既存の合成装置により製造されるPET用薬剤の適用外の目的への使用に対する承認」について、臨床試験データが求められるのは、これらがクラスⅢの医療用具で、かつ既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具と構造・原理、使用方法、効能、効果、性能等が明らかに異なる「新医療用具」とみなされているからであると思われる。しかしながら、装置により製造された放射性薬剤は、当然、品質チェックを受けて人体に投与されるのであり、人体に対し重大な危険を与える可能性は放射性薬剤の管理の問題であって、装置自身はその可能性が低いと考えるならば、自動合成装置のクラスは現在のⅢよりはむしろⅠが妥当であると思われる。あるいは審査区分を「改良医療用具」とするならば、臨床試験データは必要ないことになる。また、後者については、製造される放射性薬剤は同一のものであることから、「合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合にあってはこの限りではない」に該当すると思われ、やはり臨床試験データの必要はないと考えられる。さらに、前者においても、研究段階で、临床上、既存のものに比して極めて有用であり、早急に臨床使用が必要と考えられるが、臨床試験の実施の困難な場合（例えば、高額の治療費用に比して販売台数は少なく、業者には採算のあがらない場合、すなわち、PET用薬剤の自動合成装置の場合など）には、優先審査制度の適用を検討する必要があると思われ、その場合、以下のような方法が考えられる。

- (1) 临床上、既存のものに比して極めて有用な医療機器の臨床利用の薬事承認申請において、医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）への申請書にその临床上の有用性の研究成績をそえて提出する。
- (2) 総合機構においては、その安全性を審査し、安全性が認められれば、「仮承認」（仮称）を出す。
- (3) 各医療施設より、当該機器を用いての臨床検査の高度先進医療としての実施を保険局医療課の高度先進医療専門家委員会へ申請する。
- (4) 高度先進医療専門家委員会における審査により、高度先進医療として実施の審査を受ける。
- (5) (4)における承認を得れば、各医療施設で当該検査を高度先進医療として実施する。
- (6) 高度先進医療専門家会議において、当該医療機器による検査の実績が重ねられ、临床上の有用性が認められれば、保険診療としての実施を考慮する。



いずれにしろ、現状では、自動合成装置が薬事承認を得ても、販売し得る台数は少なく、企業側としては採算が合わない。従って、臨床試験ができないため医療用具としての承認が得られず、保険診療として実施できない状況となっており、早急な解決策が必要であると思われる。

## 結論

自動合成装置の承認審査において、ポイントとなるのはクラスと区分であると思われる。自動合成装置のクラスをⅠと考えるならば、承認申請に臨床試験データは必要なく、自動合成装置の導入が容易になると予想される。あるいは審査区分を改良医療用具と考えた場合も、臨床試験データは必要ないことになる。クラスⅢの場合であっても、「合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合」は、同様に、臨床試験データは必要ない。さらに、優先審査制度を適用することにより、臨床試験データを不必要とする可能性も考えられる。いずれかによって、自動合成装置の承認審査が迅速かつ安価に行われることが望ましい。

## 16年度：米国における PET 薬剤申請書式の調査と日本での PET 関連医療機器の申請承認システムの改善案の検討

### 研究要旨

我が国では現在、PET/CT 一体型装置、3T 高磁場全身用 MRI 装置などの一部の医療機器を使用することができない。また PET 薬剤、FDG 自動合成装置も薬事法の承認に時間がかかり、欧米に比べて PET の臨床応用が著しく遅くなった。そこで米国における PET 薬剤申請書式を和訳するとともに、日本でのこれら医療機器の申請承認システムの改善案を提案した。

### 研究目的

最先端の放射線診療を行うには、新しい放射線診断装置、放射線治療装置、新しい放射性薬剤の研究・開発が不可欠である。新しく開発された医療機器が薬事法により認可された後、はじめて患者に使用し臨床応用することができる。保険診療、高度先進医療の場合も同じである。

我が国では現在、PET/CT 一体型装置、3T 高磁場全身用 MRI 装置などの一部の医療機器を使用することができない。また FDG 自動合成装置も薬事法の承認に時間がかかり、欧米に比べて臨床応用が著しく遅くなった。そこで、PET 検査に必要な PET 薬剤合成装置に関し、新しい医療機器認可について欧米の現状を調べるとともに、解決策を提案する。

### 研究方法

米国における医療機器特に PET 薬剤合成装置の FDA への申請、承認システムを調査した(資料 6-1)。そこで米国 Food and Drug Administration (FDA)から発行されている。

Guidance for Industry PET drug applications –Content and format for NDAs and ANDAs その一部を日本語に翻訳した(資料6-2)。さらに $^{13}\text{N}$ アンモニア注射液のFDA申請用紙についても和訳した(資料6-3)。

## 研究結果

新しい医療機器については、医薬品を承認するための審査業務を担っている独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」に申請し審査される。原則として医薬品と同じように、臨床治験も30例/施設、2施設で合計60例を対象に行う。我が国における問題点として

- ① 申請から薬事法による医療機器承認までに時間がかかる。
- ② 申請書類が煩雑、書類が多い。
- ③ 申請書式が公開されておらず、承認を得るにはテクニックが必要。
- ④ 放射線利用に関する法規制が厳しい。
- ⑤ 臨床治験が終わると、使用した医療機器を病院から持ち帰るが、医薬品の持ち帰りとは機器の大きさ、手間が違うなど、医療機器メーカーの負担が大きい。

一方、米国では例えばFDG合成装置に関して申請見本が公開されており、企業はそれに沿って記入すればよいなど、透明性、公開性が高い(資料6)。またPET薬剤の合成装置で作成した薬剤の適応症、副作用などの臨床治験も課されていない。

## 考察

医療機器の申請、認可の手続きに要する書類作成作業が膨大であること、審査期間が長いことは、国民生活、健康への影響も大きいと考えられる。

- ① 日本国民が欧米で行われている最先端医療を受けられない。
- ② 医療機器の認可に時間と費用がかかることになり、医療費に転嫁され、その結果医療費の増大に結びつく。
- ③ 零細な企業では負担に耐えられず、日本に放射線関連機器のベンチャー企業が育たない一因ともなっている。

解決する方法として以下を提案する。

- ① 医療機器の審査経過を透明化し、審査情報を公表する。
- ② 薬事法で認可され保険収載された医療機器については、申請書類、審査書類を公開する。

医薬品メーカーに比べて零細企業の多い医療機器メーカーの新しい医療機器の開発、研究を促進するためには、放射線利用の法的規制緩和とともに医療機器認可体制の改革も必要であろう。

## 結論

米国でのPET薬剤申請書式を和訳するとともに、日本でのこれら医療機器の申請承認システムの改善案を提案した。

## 研究発表

Kato, H., Miyazaki, T., Nakajima, M., Takita, J., Kimura, H., Faried, A., Sohda, M., Fukai, Y., Masuda, N., Fukuchi, M., Manda, R., Ojima, H., Tsukada, K., Kuwano, H., Oriuchi, N., Endo, K. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. Cancer 103:148-156, 2004.

Khan, N., Oriuchi, N., Ninomiya, H., Higuchi, T., Kamada, H., Endo, K. Positron emission tomographic imaging with  $^{11}\text{C}$ -choline in differential diagnosis of head and neck tumors: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET. *Annals of Nuclear Medicine* 18:409-417, 2004.

Morita, H., Aoki, J., Taketomi, A., Sato, N., Endo, K. Serous surface papillary carcinoma of the peritoneum: clinical, radiologic, and pathologic findings in 11 patients. *American Journal of Roentgenology*. 183:923-928, 2004.

Nakajima, T., Oriuchi, N., Tsushima, Y., Funabasama, S., Aoki, J., Endo, K. Noninvasive determination of regional myocardial perfusion with first-pass magnetic resonance (MR) imaging. *Acad Radiol* 11:802-808, 2004.

Okumura, W., Iwasaki, T., Toyama, T., Iso, T., Arai, M., Oriuchi, N., Endo, K., Yokoyama, T., Suzuki, T., Kurabayashi, M. Usefulness of fasting  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 45:1989-1998, 2004.

Shinozaki, T., Suzuki, K., Yamaji, T., Ichikawa, A., Inoue, T., Takagishi, K., Endo, K. Evaluation of muscle metabolic activity in the lower limb of a transfemoral amputee using a prosthesis by using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging — an application of PET imaging to rehabilitation. *Journal of Orthopaedic Research* 22:878-883, 2004.

Tian, M., Zhang, H., Oriuchi, N., Higuchi, T., Endo, K. Comparison of  $^{11}\text{C}$ -choline PET and FDG PET for the differential diagnosis of malignant tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1064-1072, 2004.

Tian, M., Zhang, H., Nakasone, Y., Mogi, K., Endo, K. Expression of Glut-1 and Glut-3 in untreated oral squamous cell carcinoma compared with FDG accumulation in a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:5-12, 2004.

Toyama, T., Hoshizaki, H., Seki, R., Isobe, N., Oshima, S., Taniguchi, K., Higuchi, K., Seki, H., Hatori, T., Kurabayashi, M., Endo, K. Evaluation of myocardial viability following acute myocardial infarction using  $^{201}\text{Tl}$  SPECT after thallium-glucose-insulin infusion — Comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG positron emission tomography —. *Annals of Nuclear Medicine* 18:463-468, 2004.

# 資料 6-1

## PET 薬剤の FDA 申請様式(ANDA)

I	[化学・製造・管理]		マカ 情報	施 設
1	薬剤の成分と組成	成分濃度と放射能量	○	
		副成分 (塩化ナトリウム注射液 など)	○	
2	成分・原料の管理	ターゲット液	○	
		その他の原料	○	
		試薬 ガス カラムなどの備品や消耗品	○	
3	標準物質		○	
4	製造設備	名称・住所・機能・責任者など		○
5	製造方法	原料の機能と使用量	○	
		核種の生産	○	
		合成と精製方法・装置・工程・管理の説明	○	
6	製造管理	生産工程管理の規定	○	
		再処理規定 (検定に不合格時の処置)	○	
		梱包ラベリング規定		
7	運搬容器		○	
8	投薬	分注規定	○	
		投与規格値・試験方法・頻度	○	
9	分析方法の説明		○	
10	無菌の確認	無菌装置・環境管理・無菌工程	○	
		無菌工程のシミュレーションの方法と結果		○
		無菌試験とエンドトキシン試験の規格値	○	
11	安定性	使用期限	○	
		安定性	○	
		承認後の責務	○	
12	バイアルラベリング	ラベルの草案		
13	環境査定	環境に与えるアンモニアの影響評価査定	○	
II	[用法用量]			
1	投与量の規定			○
2	適応症・用途・副作用など薬品情報	申請者の記載不要		
3	保管・投与方法			○
III	[ANDA 申請書様式]			
IV	[保険償還申請書様式]			

---

# Guidance for Industry

## PET Drug Applications — Content and Format for NDAs and ANDAs

- Fludeoxyglucose F 18 Injection
- Ammonia N 13 Injection
- Sodium Fluoride F 18 Injection

### ***DRAFT GUIDANCE***

***This guidance document is being distributed for comment purposes only.***

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication of the *Federal Register* notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions on the content of the draft document contact Robert K. Leedham, Jr., 301-827-7510.

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

March 2000  
Procedural

---

# 産業に向けたガイダンス

## PET 医薬品の申請 --- NDA および ANDA の内容と形式

- フルデオキシグルコース F 18 注射薬
- アンモニア N 13 注射薬
- フッ化ナトリウム F 18 注射薬

### ドラフトガイダンス

*本ガイダンスはコメントのみを目的として配布されるものである。*

本ドラフト文書に関するコメントと提案は、ドラフトガイダンスの有効性を公示する Federal Register (連邦官報) 告示から 90 日以内に提出しなければならない。コメントの提出先は、Dockets Management Branch (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852。すべてのコメントは、Federal Register で発表される有効性についての告示にあるドケット番号を使用して識別しなければならない。

ドラフト文書に関する質問については、Robert k. Leedham, Jr., 301-827-7510 に問い合わせのこと。

U. S. 健康と人的資源省  
食品医療品局  
医療品評価研究センター (CEDR)  
2000 年 3 月  
手続き

---

## Table of Contents

I	INTRODUCTION.....	1
II	WHY IS THE FDA REGULATING PET DRUGS?.....	2
III	WHAT HAS THE FDA BEEN DOING TO MEET THE NEW REQUIREMENTS?.....	2
IV	WHAT ARE THE FDA'S FINDINGS?.....	3
V	WHAT KIND OF AN APPLICATION SHOULD YOU SUBMIT?.....	4
	A. FDG F 18 INJECTION.....	5
	B. AMMONIA N 13 INJECTION.....	6
	C. SODIUM FLUORIDE F 18 INJECTION.....	6
VI	WHAT ELSE DO YOU NEED TO KNOW ABOUT SUBMITTING AN APPLICATION?.....	6
	A. WHAT IS A DRUG MASTER FILE?.....	6
	B. WHAT ARE LETTERS OF AUTHORIZATION?.....	7
	C. WHAT ABOUT FOREIGN DOCUMENTS?.....	7
	D. WHAT IS A SAMPLE STATEMENT?.....	7
	E. WHAT IS A SUITABILITY PETITION?.....	8
	F. IS IT POSSIBLE TO MAKE AN ELECTRONIC SUBMISSION?.....	9
VII	NDAs — WHAT SHOULD YOU INCLUDE IN YOUR NDA?.....	10
	A. COVER LETTER.....	11
	B. APPLICATION FORM.....	11
	C. INDIVIDUAL ITEMS IN THE APPLICATION FORM.....	14
VIII	ANDAs — WHAT SHOULD YOU INCLUDE IN YOUR ANDA?.....	23
	A. COVER LETTER.....	25
	B. APPLICATION FORM.....	26
	C. INDIVIDUAL ITEMS IN THE APPLICATION.....	29
	ATTACHMENTS.....	41

*Draft — Not for Implementation*

## **Guidance for Industry<sup>1</sup>**

### **PET Drug Applications — Content and Format for NDAs and ANDAs**

#### **Fludeoxyglucose F 18 Injection Ammonia N 13 Injection Sodium Fluoride F 18 Injection**

#### **I. INTRODUCTION**

This guidance is intended to assist applicants in preparing new drug applications (NDAs) or abbreviated new drug applications (ANDAs) for fludeoxyglucose (FDG) F 18 injection, ammonia N 13 injection, and sodium fluoride F 18 injection used in positron emission tomography (PET) imaging. FDA approval of an NDA or ANDA will make it possible to market these PET drugs for clinical use according to the requirements of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act).<sup>2</sup>

This guidance provides (1) brief background information, (2) information that should help you decide whether you should submit an NDA or an ANDA, (3) a complete description of the content and format needed in an NDA and an ANDA, and (4) boxed text that you can copy or cut and paste into your application. The content and format sections provide all the information required in the submission of an NDA or an ANDA for these PET drug products. Finally, we have developed sample formats for the content and format for the chemistry sections and for the proposed labeling for FDG F 18 injection, ammonia N 13 injection, and sodium fluoride F 18 injection. We also are providing sample applications and user fee cover sheets. The attachments are not included in the guidance, but are being made available separately.

We recommend that applicants follow the directions described in this guidance to avoid unnecessary expenditure of time, effort, and resources in preparing their applications.

---

<sup>1</sup> This guidance has been prepared by the PET Steering Committee in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration. This guidance document represents the Agency's current thinking on the content and format of NDAs and ANDAs for certain positron emission tomography (PET) drug products. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statutes, regulations, or both.

<sup>2</sup> NDAs, including 505(b)(2) applications, are submitted under section 505(b) of the Act. Section 505(j) of the Act applies to ANDAs.



*Draft — Not for Implementation*

Because this guidance discusses in great detail what *must be* submitted in a 505(b)(2) NDA or an ANDA, the guidance differs from most guidances in that it contains extensive mandatory language, especially in sections VII and VIII. This mandatory language is used whenever FDA regulations require the submission of certain information. Unlike other documents in which mandatory language is accompanied by the related cite, to make the guidance more user friendly and less cumbersome, we do not cite each regulation each time we discuss a requirement.

## **II. WHY IS THE FDA REGULATING PET DRUGS?**

On November 21, 1997, President Clinton signed into law the Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (Pub. L. 105-115; Modernization Act). Section 121(c) of the Modernization Act directs FDA to regulate PET drugs. Section 121 identifies a number of tasks for the FDA with specific time frames, including

- The FDA must develop appropriate procedures for the approval of PET drugs as well as current good manufacturing practice (CGMP) requirements for such drugs.
- The FDA is to consult with patient advocacy groups, professional associations, manufacturers, and persons licensed to make or use PET drugs in the process of establishing these procedures and requirements.
- The FDA cannot require the submission of NDAs or ANDAs for compounded PET drugs that are not adulterated as described in the Act for a period of 4 years after the date of enactment or 2 years after the date the FDA adopts special approval procedures and CGMP requirements for PET drugs, whichever is longer. Nothing prohibits the voluntary submission and FDA review of such applications.

## **III. WHAT HAS THE FDA BEEN DOING TO MEET THE NEW REQUIREMENTS?**

Since November 1997, the FDA has been working to implement section 121 of the Modernization Act. The Agency has conducted several public meetings with various representatives of the Institute for Clinical PET (ICP), an industry trade association, and other interested persons to discuss FDA proposals for PET drug approval procedures and CGMP requirements. Because certain PET drugs have been used clinically for a number of years, the FDA decided to conduct its own review of the published literature.<sup>3</sup> The FDA's goal was to evaluate the safety and effectiveness of the PET drugs in

---

<sup>3</sup>As stated in FDA guidance for industry, *Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products* (May 1998), the FDA may, in certain circumstances, rely on published literature alone to support the approval of a new drug product under section 505 of the Act.

*Draft — Not for Implementation*

widespread use for certain indications and to facilitate the process of submitting applications for these products for the PET drug industry.

The FDA reviewed the literature and evaluated the studies of safety and effectiveness for several commonly used PET drug products for previously unapproved indications, including FDG F 18 injection for oncology and for assessing myocardial viability, and ammonia N 13 injection for assessing myocardial blood flow. The Agency discussed its preliminary findings on the safety and effectiveness of these drugs for these indications with the ICP and other interested persons at public meetings. On June 28-29, 1999, the Agency presented its findings to its Medical Imaging Drugs Advisory Committee (Advisory Committee). The Advisory Committee concluded that FDG F 18 injection and ammonia N 13 injection can be considered safe and effective for these indications, although it recommended some revisions to the wording of the indications proposed by the FDA.

#### IV. WHAT ARE THE FDA'S FINDINGS?

Based on its literature review and findings and the recommendations of the Advisory Committee, the FDA has developed the basis for the approval of NDAs and ANDAs for FDG F 18 injection and ammonia N 13 injection for certain indications (see list below). The Agency's findings regarding the already approved NDAs for PET drugs and indications are the basis for approval of FDG F 18 injection for the foci of epileptic seizures and of sodium fluoride F 18 injection for the bone imaging indication (see starred indications in the list below).<sup>\*</sup>

In a notice in the *Federal Register* in March 2000 (the PET Safety and Effectiveness Notice),<sup>4</sup> the FDA presented its findings of safety and effectiveness for certain PET drugs for certain indications. The PET Safety and Effectiveness Notice describes the types of applications that can be submitted for the following PET drugs for the indications listed here.

#### *Fludeoxyglucose F 18 Injection (FDG F 18)*

1. Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging for assessment of abnormal glucose metabolism to assist in the evaluation of malignancy in patients with known or suspected abnormalities found by other testing modalities, or in patients with an existing diagnosis of cancer.
2. Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction, when used

<sup>\*</sup> Starred indications have been approved in previous PET NDAs.

<sup>4</sup> The *Federal Register*, March \_\_, 2000, vol. 65, p. \_\_\_\_\_. See also FDA's PET Internet page at <http://www.fda.gov/cder/regulatory/pet/default.htm>

*Draft — Not for Implementation*

together with myocardial perfusion imaging, for the identification of left ventricular myocardium with residual glucose metabolism and reversible loss of systolic function.

\*3. Fludeoxyglucose F 18 injection is indicated in positron emission tomography (PET) imaging in patients for the identification of regions of abnormal glucose metabolism associated with foci of epileptic seizures.

*Ammonia N 13 Injection*

---

1. Ammonia N 13 injection is indicated for positron emission tomographic (PET) imaging of the myocardium under rest or pharmacologic stress conditions to evaluate myocardial perfusion in patients with suspected or existing coronary artery disease.

*Sodium Fluoride F 18 Injection*

---

\*1. Sodium fluoride F 18 injection is indicated for positron emission tomography (PET) imaging as a bone imaging agent to define areas of altered osteogenic activity.

Based on the FDA's findings, published in the PET Safety and Effectiveness Notice, and on the FDA's prior approvals of some of these PET drugs, if you are producing these PET drugs for the above stated indications, you are not required to conduct studies or submit new safety and effectiveness information to obtain approval for these products. You need only reference in your marketing application the published literature and/or FDA's determination of safety and effectiveness for these drugs in accordance with the PET Safety and Effectiveness Notice.

**V. WHAT KIND OF AN APPLICATION SHOULD YOU SUBMIT?**

An applicant seeking approval for a PET drug may submit an NDA or an ANDA, depending on the specific drug and the indications for which approval is sought. NDAs for the PET drugs discussed in section IV of this guidance are of the type described in section 505(b)(2) of the Act, which generally rely for approval on references to studies conducted by others and/or on published literature. Applicants submitting 505(b)(2) NDAs for PET drugs can rely on the FDA's review of the literature as described in the PET Safety and Effectiveness Notice and/or on previous approvals of PET drugs for certain indications.<sup>5</sup>

---

\* Starred indications have been approved in previous PET NDAs.

<sup>5</sup> The PET Safety and Effectiveness Notice includes a detailed description of 505(b)(2) NDAs.

*Draft — Not for Implementation*

An *ANDA* is usually submitted for a drug product that is *the same as* a drug product previously approved by the FDA. When an applicant submits an *ANDA* based on a previously approved product, the previously approved drug product is known as the *reference listed drug (RLD)*,<sup>6</sup> and the proposed product that is the same as the RLD is called the *generic drug*.

FDA regulations (21 CFR 314.92) define *the same as* to mean a generic drug has the *identical active ingredient(s), dosage form, strength, route of administration, and conditions of use* as its RLD.<sup>7</sup> If your proposed drug differs from the RLD in certain ways, you can still submit an *ANDA*. You probably will have to submit a *suitability petition* first, which could lengthen the time it takes for your application to be approved. Unless your product is identical to one of the RLDs, you should probably submit a 505(b)(2) NDA. The ways in which generic drugs are allowed to differ from the RLD and the appropriate situations for submitting suitability petitions are discussed in more detail in sections VI.E. and VIII.

Because there are approved NDAs for FDG F 18 injection and sodium fluoride F 18 injection for specific indications (the starred indications in the list in the previous section), you could submit an *ANDA* (if your product is the same as the approved product and you are seeking approval only for the already approved indication) or an NDA (if your product is different from the already approved product and/or you are seeking approval for all three listed indications). The FDA expects that most applicants will seek approval of FDG F 18 injection for all three indications.

Because there is no approved NDA for ammonia N 13 injection at this time, the FDA can accept only NDAs for that PET drug product based on the Agency's findings in the PET Safety and Effectiveness Notice. Once an application for ammonia N 13 injection has been approved, it most likely will become the RLD, and applicants will be able to submit *ANDAs* based on the RLD.

The FDA recommends the following application types for each of the three PET drugs discussed in this guidance.

**A. FDG F 18 injection**

An NDA has been approved for FDG F18 injection for one of the three indications listed here. However, the FDA expects that most applicants will seek approval of FDG F 18 injection for all three indications, using the 505(b)(2) NDA route to approval. Once an NDA for these three indications has been approved, you can use the *ANDA* approval route.

---

<sup>6</sup> A reference listed drug is defined as "the listed drug identified by FDA as the drug product upon which an applicant relies in seeking approval of its abbreviated application" (21 CFR 314.3(b)). The FDA lists approved drugs that may be referenced in an *ANDA* in the *Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations* (the *Orange Book*).

<sup>7</sup> See 21 CFR 314.94(a)(5)(i)(A) and (a)(6)(i)(A).