

関連) +PET を対象として、1 つのセクションが存在しており(ICANL)、日本国内での施設認証の System 構築の参考となることが示唆されている。しかし、合成装置だけに特化したものではなく画像の quality 等にも立ち入っており、教育を main とした組織体や海外(U から見ての)での施設認証を行う組織体も別個に存在しており、全体で分業しつつの認証 System 自体が運用されている。)

II :FDG 以外の PET 薬剤合成装置および多目的合成装置について

現在、薬事承認を得ている合成装置、すなわち薬事承認を受けている PET 医薬品は、平成 16 年の FDG の承認以前から保険点数がついていた O-gas に対するもの(独立した O-gas の合成装置という名称で販売されているものはないが)、FDG、NH₃ の 3 種のみである。それ以外の Fラベル化製剤用も Cラベル化製剤用も、いずれも薬事承認品ではないため、合成装置を製作する企業は、昨年の C-11 メチオニンに対する高度医療の適用についての解釈の食い違い以来、その販売において一定の条件を課されてきた。また、高度医療の申請に対して、薬事承認品でないと認可されないというルールが適用されたため、これまでの合成装置のメーカーらは、今後は厳しい展開が見込まれている。

そのような状況の中、各メーカーは、それぞれ単独機(これまでも存在してきたような、1 種類の薬剤の合成のみを行うような装置)と多目的機(マルチパーパス機。その構成と運用の仕方にはいくつかのパターンがあるが、いずれも複数種の薬剤を合成することが、比較的簡単な変更で可能であるようなものを“マルチ機”と呼んでいる。)をいくつかラインアップに掲げている。

1. 単独機(FDG 以外)

① Fラベルを行うもの(FDG 以外)

薬事承認を得られていない製剤がその対象となることから、基本的には実験および研究レベルの合成装置となるが、研究レベルの場合は装置の条件や機能をさまざまにいじることができることがその前提となっている。

そのために、単独機としてその機能を固定化するという step は、本来の意図と矛盾するだけでなく、製作依頼を受ける企業側にとっても非常に不向きな装置ということになる。なぜならば、通常は装置を作製する際にはさまざまな条件検討もほぼ完了していることが大前提であるからである。

そこで、単独の薬剤を製造することを目的とした機器としては、ほとんど“ゴールに近い薬剤”を製造することを目的とした装置以外はあり得ないということになる。しかし、企業はそのような装置をおおっぴらにラインアップに入れているということを宣言することはできないので、依頼があつて初めて製造を行うというスタンスをとっている。

具体的には、ゴールに近い薬剤を製造する機器としては、NaF 製造装置がある。NaF はサイクロトロンから直接受けたターゲット水を QMA で受けてそのまま F マイナスイオンをトラップし、ターゲット水だけを回収するというメカニズムをもつものであり、製造装置というよりは精製装置と呼ぶべきものである。現在、国内に存在している“NaF の精製装置”は

- 1) JFE/(根本杏林堂)
- 2) 住友重機械工業
- 3) ユニバーサル技研

4) GE ヘルスケア

の 4 社であるが、このうち3)のユニバーサル技研は、独自に薬事承認を取得するつもりはないとの意向を示している(多目的機としての M1 が NaF も作ることができるため。ただし、装置作製を依頼されれば、装置自身を作るとは受託するとの話であった。)、4)の GE ヘルスケアは、FDG 専用合成装置として薬事承認を得ている FASTlab のカセット追加という形で実施したいという意図がある。単独機として国内で実稼動しており、薬事承認を従来と同様なやり方で取得することを考えており、単独機としてあるのは、JFE と SHI の 2 社の品である。

以前に、学会内で存在していた Working Group でも、その精製法や不純物の混入等については討議されており、一定の結果を得ているので、NaF に関しては、装置間の手順の違い等から異なる結果が得られるということも考えにくく、装置の名称こそ異なれ統一した規格内で話しが進んでいるといえることができる。

他には、数台以上存在するような合成装置(FDOPA 等の F2-gas 用合成装置など)が何種類か存在するが、標準機となり得るような F ラベル単独機は明らかではない。(FDG 合成機はいずれも数十台クラスで存在するのに比して決定機ではないという意味である。)

(ほとんどが、多目的機や特殊実験機で作られていると思われる。)

② C ラベルを行うもの

C-11 ラベル化合物は、いまだに薬事承認を得ているものはひとつもない。そのため、薬事承認品としての合成装置もいまだにひとつもないのが現状である。もちろん、これまで C-11 ラベル化装置はサイクロtron施設に多々納入されてきた。そんな中でも単独機として存在したものには、C-11 脂肪酸合成装置(酢酸等の名称を表に出しているものもある)や C-11 コリン合成装置などが存在しているが、現在その主流は多目的機に移っている。

③ N,O ラベルを行うもの

NH₃ の合成装置は、薬事承認を得られているように複数社から提供されている。そのメカニズムは非常に simple であり、ほとんど NaF の精製装置と変わらないが、薬事承認品である以上は、1 種類の薬剤しか作ることが許されないのが単独機となっている。JFE、SHI、ユニバーサル技研等が提供している。

O の合成装置は、O-15-DG が発表されているが、実際には gas として被験者に吸引させて画像を得るという検査が主流であるため、通常の他の核種を用いた合成装置とは大きく趣を異にしているのが実態である。

2. 多目的機その1(CFNO 対象)

多目的機を大きく分けると、次のような分類になる。

① 装置自体の回路を組みかえることで、いろいろな薬剤を製造することができるタイプ。

装置の駆動部分は共通であるが、その本体中に存在する回路が共通化していることがその特徴であるといえる。

ある意味で、旧来から存在していた一般的な実験機はこのタイプであり、あくまで実験であることから GMP 対応等は一切考慮されていないで製作されている。もち

ろん、繰り返し使用が前提であるので、ルート内を洗浄するための機能や、リーク check 機能などは備わっていることがほぼ標準であるが、ディスプレイやパーツの多用等の配慮はなされていないことが多い。いまだに、実験機としては合成実験者としては取り扱いやすいというメリットもあり、数多く残っている。

しかしながら、このタイプの多目的合成機を GMP 対応機にすることが可能かという問いに対しては、難しいと答えざるをえないであろう。

② 装置が複数のパートに分かれていて、必要に応じてパーツを組み替えることで多目的な合成に対応するタイプ。

E&Z 社の合成装置がその典型である。センターユニットを持たず、すべて一つ一つが単純なパーツの単位に区切られており、それらを必要数あわせて、組み立てて背面部で必要に応じてルートでつないで使用するものである。数年前に E&Z 社が FDG 用、正確にいうと FDG も作れるマルチ機として日本国内に売り込みに来たときに対応したが、装置自身のコンセプトは大変おもしろいといえるが、日本国内の薬事承認という step について対応しておらず、一時的に国内に入ったことはあるが、知る限りにおいては本格的に導入された事例はない。この装置の特徴は、組み換えを行うことによりいくらでも複雑な step を実現できることにあり、さらには HPLC ユニットや複数の RV を設定することも可能である。さらに、実際に存在するパーツに対応させてコントローラー側で画面を構築するとそのまま実際のプロトコールを書いたことになるという機能であり、面倒くさいコマンドをいちいち打ち込まないでよいという利点がある。その一方で複雑に組み換えが可能であるが、その分背面部のルートがかなり錯綜するというのが実態ではあるので、今後主流になり得るのかという疑問である。

装置が複数のパートになっており、必要に応じて組み替えるというタイプのもうひとつのバリエーション例が放医研で発表してある多目的合成装置である。こちらのタイプは、E&Z 社のように細かいユニットに分かれているのではなく、センターユニットがありその周囲に option ユニットをとっかえひっかえすることでマルチ合成を行おうとするものである。しかし、この多目的機もセンターユニット部分や、それぞれの option パーツ部分は共通使用をすることから GMP 化をするのには、若干の困難が伴うであろうことは予測されている。

装置自身を組み替えることで対応するが、その組み換えがまったくフリーであり使い勝手としてはよいが、固定化することもできるタイプ。

として、神戸理研の高橋先生のアドバイスのもと開発されたのが、JFE 製の多目的合成装置である。これは、三方活栓や電磁弁等の構成ユニットを装置にたいしてフリーに組み立てることができるため、自分の思ったとおりの回路を構成できるというメリットはあるし、部分的には回路をディスプレイやパーツで構成することもできるので GMP 化も可能ではあるが、単能機として稼働させることになると、他の合成が出来なくなってしまうわけで、それは日本の薬事承認という system 上問題となるといえよう。

この類似タイプであるが、トレー式と呼ばれるものがある。これはカセット型のような閉鎖系ではないがすべてのユニットをひとつのトレーの上に組み付けてしまうというもので、交換は楽であるし GMP 化に近づいたかに見えるが、実際は共通ルートを部分的に利用しているという点では、従来機とほぼ変わらないということができる。

SHI の CFN 多目的合成装置はこのタイプであるが、新しいものを現在検討中と聞いている。

FDG でも同様のことが言えるが、GE ヘルスケアから出ている FASTlab は、閉回路のカセット交換式でありもっとも GMP 化することが可能な合成機であるといえる。ある意味では放医研の多目的機と似たコンセプトであるが、交換するパーツそのものが消耗品レベルであるという点において異なっている。

3. 多目的機その2(金属核種)

金属核種は欧州では盛んに研究されており、一部核種においてはその臨床使用経験が 10 年にも及ぶものがあるが、わが国ではまだヒト臨床に使用するにいたっていない。PET 金属核種としては、ジェネレーター核種とサイクロロン・原子炉核種があるが、このうちジェネレーター核種ではジェネレーター本体と接続したり、ジェネレーター自身を装置の一部として組み込むものも存在する。また、金属核種はその使用の前提として濃縮過程やイオン交換等の step が必要になることが多いため、そのためのユニットを持つことが、金属核種利用の合成装置の point である。現在、存在するものでその機能まで対応しているのは、E&Z 社の製品である。Ga-Ge ジェネレーターを中に組み込むことまで考慮されており、そのためのエバポレーターユニットが存在している。

以上、合成装置に焦点をあてて述べてきたが、合成装置と製造する医薬品は不可分の関係にあり、何を作るのか、どうやってつくるのか、研究目的なのか、臨床まで意識するのか、GMP はどうするのかなどさまざまな点を考慮しなくてはひとくくりには論じることはできない。

以上

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

【ソフトウェアの薬事承認のあり方の検討と海外動向調査】

—分子イメージング分野における医療用ソフトウェアの医療機器等としての認証に関する考察—

研究分担者 本田 憲業 埼玉医科大学総合医療センター放射線科教授 兼 中央放射線部長

研究要旨

分子イメージング分野で利用されている、あるいは将来利用される医療用ソフトウェアがソフトウェアの医療機器等としての単体認証を認める範疇に属するか否か確認することを目的に考察した。分子イメージング分野においても、ソフトウェアを医療機器として認証する利点と必要があること、可能であることをそれぞれ考察した。

A. 研究目的

医療用ソフトウェアについては、先行研究により、ソフトウェアの医療機器等としての単体認証を認めるべきとされている。分子イメージング分野で利用されている、あるいは将来利用される医療用ソフトウェアがソフトウェアの医療機器等としての単体認証を認める範疇に属するか否か確認することを目的に考察した。

B. 研究方法

先行研究の検討、他の分担研究者との討論をもとに考察した。考察対象は、医療用ソフトウェアの定義と分類、分子イメージング分野での実例と医療用ソフトウェアの一部における細分類、医療用ソフトウェアの分類と医療機器等認証との関係、分子イメージング分野における特有の問題、フリーソフトウェアの薬事承認上の問題、ソフトウェア単体の医療機器認可に必要な事項、とした。

(倫理面への配慮) 非該当

C. 結果と考察

医療用アプリケーションソフトウェアの販売が有償か無償かは、薬事法の「製造販売」の定義規定から、薬事法での承認の要否判定に影響しないと考える。フリーソフトウェアを含

む、分子イメージング分野の医療用アプリケーションソフトウェアは、他分野同様、それが備えている機能・性能の臨床的有効性と有用性の審査を受け、薬事法の承認を得て臨床使用する必要がある。診療上の利用をソフトウェア製造者が想定していないが、診療上の有用性、有効性が証明されて診療に利用される場合の薬事承認の問題について、考察した。医療用ソフトウェア単体承認が行われる場合の利用者からみた要件について考察した。

D. 健康危険情報

分担研究報告書のため記入せず

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Norinari Honda, Hisato Osada, Wataru Watanabe, Mitsuo Nakayama, Keiichiro Nishimura, Bernhard Krauss, Katharina Otani. Imaging of ventilation with dual-energy CT during breath-hold after a single vital-capacity breath of stable xenon. Radiology 2011;262:262-268.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究
【自動合成装置の薬事承認のあり方の検討と海外動向調査】

研究分担者 伊藤健吾 (独)国立長寿医療研究センター部長

研究要旨

現行の自動合成装置の薬事承認の仕組みを踏まえ、その迅速化の可能性を検討した。対象は、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で選定された4種類の合成装置(メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱)である。その結果、考えられる選択肢として、高度医療(第3項先進医療)を申請して治験に準じた臨床研究を実施し、臨床的有用性に関するデータが蓄積した段階で、そのデータを利用して公知申請を行う方式が現実的と考えられた。

A. 研究目的

PET 検査に使用する陽電子標識薬剤を院内製造する場合には、自動合成装置を使用することが一般的である。研究目的で使用する場合は必ずしも薬事承認は必要ではないが、第2項先進医療、保険診療では薬事承認済の自動合成装置を使用することが求められる。

しかし、現状では種々の要因から自動合成装置の薬事承認のハードルは高いと考えられている。

本研究では、現行の自動合成装置の薬事承認の仕組みを踏まえ、その迅速化の可能性を検討する。

B. 研究方法

第17回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会(平成23年11月2日)で医療ニーズが高く、早期開発の必要性ありとして選定された合成装置(メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱)を対象に早期開発の可能性を検討した。

C. 結果と考察

選定された合成装置(メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱)のうち、メチオニン、NaF はともに新規の合成装置であり、通常は治験が必要である。しかし、限られた販路しかない自動合成装置の治験は開発企業にとって負担が過大で、実施困難と考えられた。このため、治験に替わるものとして高度医療(第3項先進医療)を申請して治験に準じた臨床研究を実施し、臨床的有用性に関するデータが蓄積した段階で、そのデータを利用して公知申請を行うのが、現実的な方法と思われた。ただし、臨床的有用性

に関するデータがすでに蓄積されていると判断されれば、高度医療を経ずに直接公知申請をする方法もあるので、臨床的有用性に関するデータの整理と解析が重要である。

一方、FDG 認知症、FDG 不明熱は、ともにすでに薬事承認済である FDG 自動合成装置の効能・効果の追加を求めるものである。薬事承認済の自動合成装置ではあるが、現状では開発の道筋は基本的にはメチオニン、NaF と同様と考えられ、簡略化を検討する余地があると考えられた。

平行して自動合成装置の開発を行う企業側の動向も調査したが、おおむね上述のように高度医療を先行させる道筋を妥当と考えていた。

E. 結論

自動合成装置の薬事承認に関する現行の規制下では、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で選定された4種類の合成装置(メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱)の開発を促進するためには、公知申請に向けて高度医療を利用したデータの集積が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

伊藤健吾、川嶋将司、加藤隆司 アミロイドイメージングの最近の知見と将来展望 Rad Fan, 9(11):59-61,2011.

2. 学会発表

- 1) 伊藤健吾 PET イメージングと先進医療. シンポジウム4「日本核医学会における分子イメージング戦略の方向性」第51回日本核医学会学術総会, 10月27-29日, つくば市, 2011
- 2) 伊藤健吾 普及への道のり. 次世代臨床シンポジウム「メチオニン PET」PET サマーセミナー2011 in つきじ 8月28日, 東京, 2011
- 3) 伊藤健吾 認知症の診断における核医学診断の有用性と今後の展望. 第5回中国・四国臨床神経機能解析懇話会, 1月14日, 岡山, 2012
- 4) 伊藤健吾 認知症の診療における核医学診断の有用性と今後の展望. 第22回山陰デジタル画像研究会, 2月25日, 松江, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究
【院内製剤を用いるPET測定 of 標準化と海外動向調査】

研究分担者 千田道雄 先端医療センター映像医療研究開発部門長

研究要旨

PETは、PETカメラの機種と撮像条件および被験者の状態によって集積の程度や画質が影響を受ける。わが国と外国にて行われているPET撮像標準化の試みを調査した結果、がんの全身FDG-PET検査は日本、欧州、米国それぞれにて学術団体による検査法や撮像法の標準化の動きがあり、脳のFDGおよびアミロイドPET検査では、米国と日本にて多施設共同研究が行われそれぞれのQCコアにて標準化が行われていた。¹¹C-メチオニンによるPET検査は、わが国でも諸外国でもあまり実施されていないため、これまでに標準化の試みは無かった。

A. 研究目的

PETは、PETカメラの機種と撮像条件および被験者の状態によって集積の程度や画質が影響を受け、診断精度にも影響する。本調査研究では、わが国と外国にて行われているPET撮像標準化の試みを調査し、今後わが国で多施設PET臨床試験の質を確保するための仕組みを模索した。

B. 研究方法

がんの全身FDG-PET検査、脳のFDGおよびPiB（アミロイドイメージング）PET検査に関して、諸外国とわが国で学会などの学術団体が行っているPET検査法の標準化の試みや、多施設臨床研究における撮像標準化の試みを調査した。さらに、¹¹C-メチオニンによる脳PET検査に関して、標準化の現状を調査した。

（倫理面へ配慮）

本調査は臨床研究ではなく、また個人情報扱わない。

C. 研究結果

がんFDG-PETに関しては、日本核医学技術学会と日本核医学会PET核医学分科会が合同で「がんFDG-PET撮像法の標準化ワーキンググループ」を設置し、一定の画質を確保するために、ファントム実験によって最適な撮像条件（FDG投与量、撮像時間、画像再構成条件）を決める方法を提案するとともに、臨床画像データの画質を評価するた

めの物理学的指標を提案していた（核医学技術29: 195-235, 2009）。欧州では、オランダのグループが中心となって、欧州核医学会（EANM）によるガイドラインが作られ（EJNMMI 37: 181-200, 2010）、また米国でもACRIN（American College of Radiology Imaging Network）が、撮像認証を行う仕組みを構築していた。

脳のFDGとPiBによるPET検査は、わが国の多施設臨床研究であるJ-ADNIプロジェクト（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative）にて、24の施設（PiBは13施設）で5社13機種のPETカメラが用いられていた。先行する米国のADNIプロジェクトにならって、機種毎に画像再構成条件を定め、各施設におけるファントム実験にて性能を確認し、さらに各施設を訪問して安静環境や機器の点検校正をチェックして撮像施設認定を行っていた。

¹¹C-メチオニンはわが国でも諸外国でもあまり実施されていないため、多施設臨床研究の実施例はなく、学会等による標準化の試みもなかった。わが国では約20のPET施設で¹¹C-メチオニンによる脳のPET検査が実施されていたが、放射能投与量や撮像時間などに若干の施設差があった。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

【院内製造PET薬剤の標準化のあり方の検討と海外動向調査】

研究分担者 久下 裕司 北海道大学アイソトープ総合センター教授

研究要旨

本邦及び欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準に関する調査を行った。その結果、放射化学的純度、放射化学的光学純度、化学的純度の測定方法とこれらの基準において、本邦及び欧米で相違点が見られた。現在、欧米で実施されている各測定方法を用いた試験を実施中であり、妥当性を検討した上で、適切な基準を提案する予定である。

A. 研究目的

本分担研究では、医療ニーズの高い PET 薬剤である C-11 メチオニンの製造・品質管理技術を向上させ、迅速かつ安全に臨床現場に導入するため、本邦及び欧米における状況調査を行い、我が国における適切な C-11 メチオニンの製造・品質管理基準について検討する。

B. 研究方法

C-11 メチオニンの製造・品質管理に関して豊富な経験を有する北海道大学病院、大阪大学病院、放射線医学総合研究所に、合成装置の主メーカーである住友重機械工業、JFE テクノスを加えた作業チームを設置し、本邦における C-11 メチオニンの製造・品質管理状況、欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準（USP, EUROPEAN PHARMACOPOEIA）に関する調査を行った。また、これらを比較することにより、本邦における適切な C-11 メチオニンの製造・品質管理基準について検討した。

C. 研究結果

①本邦における C-11 メチオニンの製造・品質管理状況

各施設、メーカーとも、基本は日本アイソトープ協会の『ポジトロン核医学利用専門委員会が成

熟技術として認定した放射性薬剤の基準（2009年改定）』（成熟薬剤の基準）に従っており、各施設、メーカーの基準は概ね一致していると考えられた。

②欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準との比較

成熟薬剤の基準と USP, EUROPEAN PHARMACOPOEIA (EP)基準との比較等において、放射化学的純度、放射化学的光学純度、化学的純度の測定方法とこれらの基準に関して、いくつかの相違点が見出された。現在、北海道大学病院、大阪大学病院にて、USP, EP 記載の各測定方法を用いた品質試験を実際に行い、それらの妥当性を検討している。本研究結果を受けて、上記各点に関する適切な基準を提案する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究
【PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応総括】

研究分担者 藤林康久 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター

研究要旨

PET薬剤の臨床応用・実用化を実現するには、院内製造PET薬剤の適切な製造ならびにそれらを用いたPET撮像における画像品質の確保と保証が不可欠である。本研究では、諸外国、特に米国のFDAが提示している製造基準（cGMP for PET Drugs および USP823）と日本のGMP省令や治験薬GMPを調査し、協力学会（日本核医学会）とともにPET薬剤製造基準案を作成した。また、諸外国における標準化の現状を踏まえ、FDGによる体部がん及びメチオニンによる脳腫瘍の定量撮像を想定した独自の標準化のための手順を試験的に構築した。

A. 研究目的

①院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、臨床応用に関する諸外国の状況を調査するにあたり、本年度は、米国のPET医薬品に対する規制体系について調査を行った。

②これと並行して、諸外国、特に米国のFDAが提示している製造基準（cGMP for PET Drugs や USP823 など）と日本のGMP省令や治験薬GMPを参考に、協力学会（日本核医学会）の意見を集約して、PET薬剤製造基準案を作成した。

③一方、PETによる定量機能画像の作成にあたっては一定の精度の撮像が実施可能となるような「標準化」が必要となる。そこで、我が国の状況を鑑みたPET撮像に関する標準化の手順の構築を試みた。

B. 研究方法

①規制関連情報について文献調査を行うとともに、米国PET医薬品規制および承認審査のあり方について2011年1月末から2月初め、下記の組織に訪問調査を行った（訪問日時順）。Eメールによる事前・追加質問調査も行った。

・ Society of Nuclear Medicine（1月27～28日、Orlando, 2012 Mid-Winter Meeting）

・ The United States Pharmacopeial Convention (USP)（1月30日、Washington D.C.）

・ National Cancer Institute(NCI)（1月31日、Washington D.C.）

・ Center for Drug Evaluation and Research

(CDER), Food and Drug Administration(FDA)
（1月31日、Washington D.C.）

・ PETNET Solutions（2月1日、Knoxville）

・ The Intersocietal Commission for the Accreditation of Nuclear Medicine (ICANL)（2月3日、Ellicott City）

②米国FDAのcGMP for PET Drugs および USP823の内容の精査するとともに、上記cGMPに適合した米国PET施設の実地調査を行った。これらを基礎として、上記cGMPと日本のGMP省令、治験薬GMP等との比較と重要事項の抽出による、PET薬剤製造基準案（学会製造基準）の作成し、協力学会内部での意見集約をするとともに、上記基準案準拠施設の運用による、基準案の妥当性検証を開始した。

③FDGを用いた体部がんに対するSUVの再現性を確保するために提案されている諸外国におけるPET撮像標準化に関する調査に基づいて、FDG体部がんの撮像を行うための、PETカメラ、PET撮影施設、自動投与機に対する標準化の手順を作成し、これを用いた施設認証の試行を実施した。またFDG体部がんのための標準化の手順に基づいて、メチオニン脳腫瘍の撮像の標準化手順の作成を試みた。

C. 研究結果

①米国調査の結果以下の事実が得られた。FDAは、すべての商業的利用（commercial use）または臨床使用（clinical use）するPET医薬品について、PET Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP)に基づくNDA (new drug application) またはANDA (abbreviated NDA)

申請を求めており、申請に応じて順次査察するとともに2015年12月12日までに査察を終えて承認可否を決定するという計画を持っている。なお今後とも診療目的で使用したい場合は、未承認の医薬品に限り expanded access-IND (IND の簡略な方法) が認められる。NDA 取得しない場合には、臨床試験として IND (investigational new drug) 申請して実施するか、または RDRC (Radioactive Drug Research Committee、委員会として FDA の認可が必要) の承認を得て探索的な臨床研究として実施しなければならないが、この場合の製造規則は USP823 が適用される。一方、画像標準化に関しては、ICANL (Intersocietal commission for the accreditation of nuclear medicine laboratories) によるイメージング施設認証が、メディケア・メディケイド関連法に基づく保険償還の必要条件とされていた。

②両者の相違点は、USP823 では特に施設内で作成すべき標準手順書 (SOP) および環境衛生に対する要求事項が低い点や、品質保証に関するシステム構築の要求レベルが低い点が cGMP とは異なる。ただし、両者の基本的な考え方に大きな差は見られず、USP823 記載内容を丁寧に読み込み、拾い上げると cGMP 要求事項に近づいていくことから、この調査の後、主に cGMP for PET Drugs を参考にすることとした。

cGMP に適合した米国 PET 施設として、PETNET のアトランタ施設およびノックスビル施設を訪問し調査した。すべての作業は SOP 化され、その内容も必要に応じてバリデーショが行われるなど信頼性・品質保証の点を重視した製造管理がなされていた。この米国施設の実態調査から、日本の PET 施設にある程度厳密な製造管理を求めた場合にも、対応が可能と推測した。ただ、衛生管理の考え方が日本と大きく異なる点は注意を要する。

cGMP for PET Drugs と日本の GMP 省令、治験薬 GMP 等との比較検証と重要事項の抽出により、PET 薬剤製造基準案を作成した。まずは各基準の最小公倍数的なサマリーとして案を作成し、日本核医学会でパブリックコメントを求めた後、本案を「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤の基準」として、平成 23 年 10 月 27 日に第

1 版を発効した。パブリックコメントではより具体的な記述 (指導) を求められており、それを踏まえて学会内で製造基準を教育するシステムを構築している。

日本核医学会の「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤の基準」の妥当性を、日本核医学会および協力施設 (大阪大学、北海道大学、福井大学) とともに検証を開始した。

③標準化 PET カメラについては、「がん FDG-PET 撮像法の標準化ワーキンググループ」が提案したファントム実験法に基づいたカメラの性能を評価するための実験手順を作成した。また投与を自動的に実施する自動投与機を使用している施設が本邦では無視できないことから、自動投与機による投与量 [Bq] の精度を検証するための実験を考案した。更に、カメラや周辺機器の保守あるいは定期的な較正の状況などを確認するための施設調査票を作成した。

これらを用いて当該ワーキンググループとは直接関係の無い、FDG を院内で製造している 1 つの PET 施設で施設認証の試行を実施したところ、概ね PET 施設の状況を把握することができる査察が可能であることが確認できた。

今後は更に、デリバリによって PET 撮像を実施している施設に対して査察の試行を実施することを通して、FDG 体部がんに対する標準化およびそれに基づいた撮像認証手順の作成を進める必要がある。

一方メチオニンによる脳腫瘍の撮像については、体部がんに対する PET 撮像と類似の点が多いことから、以上で作成してきた標準化のプロトコルをある程度流用が可能である。この考え方の下、頭部を想定したファントムの設計を本年度は実施した。

ファントムの概要は以下の通り。外径は円筒ファントムだが、直径は頭部を想定した 200 [mm] とした。また要求される腫瘍の最小寸法は 7.5 [mm] であると見なし、直径 5 [mm] から 40 [mm] の球を内蔵し、実験ではここに背景よりも濃度の高い放射能溶液を満たすものとした。

現在ファントムの製造を進めるとともに、このファントムを使用した査察の試行を来年度は実

施する予定である。

総括

PET 核医学は、工学、物理学、化学、薬学、医学の総合的統合によって初めて成立するものであるとともに、ヒトに関わる医療として規制科学との関わりも必要な分野である。標準化は、科学と規制との接点にあって実用化には不可欠であり、今後とも重要な位置を占めるものと考えられる。

D. 研究発表

①・栗原千絵子. PET を活用する臨床試験ネットワークの構築. 第 51 回日本核医学会学術総会 (2011.10.27 (木)・29 (土) つくば国際会議場 (エポカルつくば) 10.28 (金) 13:30-15:00 シンポジウム 4「日本核医学会における分子イメージング戦略の方向性」)

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

【PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査】

研究分担者 木村裕一 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター

研究要旨

PETを用いた定量画像の撮像では、カメラ固有の性能、ドーズキャリブレーションなどの周辺機器、被検者の状態の制御といった様々な要因の影響を受けることから、臨床研究や質の高い診断にPETを供するためには、撮像全般に対する標準化が必要となる。本研究では、諸外国における標準化の現状を踏まえ、FDGによる体部がん及びメチオニンによる脳腫瘍の定量撮像を想定した独自の標準化のための手順を試験的に構築した。

A. 研究目的

PETによる定量機能画像は、カメラの性能、ドーズキャリブレーションなどの周辺機器の性能、被検者の生理状態などの影響を受ける。従って臨床研究や高度な診断にPETを供するためには、一定の精度の撮像が実施可能となるような「標準化」が必要となる。本研究では、我が国の状況を鑑み、PET撮像に関する標準化の手順の構築を目的とした。

B. 研究方法

FDGを用いた体部がんに対するSUVの再現性を確保するために提案されている諸外国におけるPET撮像標準化に関する調査に基づいて、FDG体部がんの撮像を行うための、PETカメラ、PET撮影施設、自動投与機に対する標準化の手順を作成し、これを用いた施設認証の試行を実施した。

またFDG体部がんのための標準化の手順に基づいて、メチオニン脳腫瘍の撮像の標準化手順の作成を試みた。

C. 研究結果

日本核医学会及び日本核医学技術学会と合同でワーキンググループを構成し、標準化に関して本年度は以下の検討を行った。

PETカメラについては、「がんFDG-PET撮像法の標準化ワーキンググループ」が提案したファントム実験法に基づいたカメラの性能を評価するための実験手順を作成した。また投与を自動的に実施する自動投与機を使用している施設が本邦では無視できないことから、自動投与機による投与量[Bq]の精度を検証するための実験を考案した。更に、カメラや周辺機器の保守あるいは定期的な較正の状況などを確認するための施設調

査票を作成した。

これらを用いて当該ワーキンググループとは直接関係の無い、FDGを院内で製造している1つのPET施設で施設認証の試行を実施したところ、概ねPET施設の状況を把握することができ、査察が可能であることが確認できた。

今後は更に、デリバリーによってPET撮像を実施している施設に対して査察の試行を実施することを通して、FDG体部がんに対する標準化およびそれに基づいた撮像認証手順の作成を進める必要がある。

一方メチオニンによる脳腫瘍の撮像については、体部がんに対するPET撮像と類似の点が多いことから、以上で作成してきた標準化のプロトコルをある程度流用が可能である。この考え方の下、頭部を想定したファントムの設計を本年度は実施した。

ファントムの概要は以下の通り。外径は円筒ファントムだが、直径は頭部を想定した200[mm]とした。また要求される腫瘍の最小寸法は7.5[mm]であると見なし、直径54[mm]から38[mm]の球を内蔵し、実験ではここに背景よりも濃度の高い放射能溶液を満たすものとした。

現在ファントムの製造を進めるとともに、このファントムを使用した査察の試行を来年度は実施する予定である。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究
【院内製造PET薬剤の品質確保に必要な基準・手順についての検討】

研究分担者 脇 厚生 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター

研究要旨

院内製造PET薬剤の適切な製造基準について、諸外国、特に米国のFDAが提示している製造基準（cGMP for PET Drugs および USP823）と日本のGMP省令や治験薬GMPを参考に、協力学会（日本核医学会）の意見を集約して、PET薬剤製造基準案を作成した。本基準案に従ったPET薬剤製造施設の運用を行うことにより、本基準案の妥当性の検証を開始している。

A. 研究目的

研究用、臨床用を問わずPET薬剤の多くは注射剤であり、適切な製造管理体制の下で製造されることが望まれる一方で、使用期限が極めて短いことや微量であるといったPET薬剤の特性に合った製造基準の整備も不可欠である。本研究では、諸外国、特に米国のFDAが提示している製造基準（cGMP for PET Drugs や USP823 など）と日本のGMP省令や治験薬GMPを参考に、協力学会（日本核医学会）の意見を集約して、PET薬剤製造基準案を作成した。

B. 研究方法

- ① 米国FDAのcGMP for PET Drugs および USP823 の内容の精査
- ② 上記cGMPに適合した米国PET施設の実地調査
- ③ 上記cGMPと日本のGMP省令、治験薬GMP等との比較と重要事項の抽出による、PET薬剤製造基準案（学会製造基準）の作成
- ④ 上記学会製造基準に関する協力学会内部での意見集約
- ⑤ 上記基準案準拠施設の運用による、基準案の妥当性検証の開始

C. 研究結果

①米国cGMP for PET Drugsは、診療用PET薬剤を小規模なPET薬剤製造施設で製造する際に守るべき基準として設置されている。一方でUSP823（ただしrevision中）は、臨床研究用PET薬剤の製造基準として設置されている。両者の相違点は、USP823では特に施設内で作成すべき標準手順書（SOP）および環境衛生に対する要求事項が低い点や、品質保証に関するシステム構築の要求レベルが低い点がcGMPとは異なる。ただし、両者の基本的な考え方に大きな差

は見られず、USP823記載内容を丁寧に読み込み、拾い上げるとcGMP要求事項に近づいていくことから、この調査の後、主にcGMP for PET Drugsを参考にすることとした。

②cGMPに適合した米国PET施設として、PETNETのアトランタ施設およびノックスビル施設を訪問し調査した。すべての作業はSOP化され、その内容も必要に応じてバリデーションが行われるなど信頼性・品質保証の点を重視した製造管理がなされている。この米国施設の実態調査から、日本のPET施設にある程度厳密な製造管理を求めた場合にも、対応が可能と推測した。ただ、衛生管理の考え方が日本と大きく異なる点は注意を要する。

③④cGMP for PET Drugsと日本のGMP省令、治験薬GMP等との比較検証と重要事項の抽出により、PET薬剤製造基準案を作成した。まずは各基準の最小公倍数的なサマリーとして案を作成し、日本核医学会でパブリックコメントを求めた後、本案を「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤の基準」として、平成23年10月27日に第1版を発効した。パブリックコメントではより具体的な記述（指導）を求められており、それを踏まえて学会内で製造基準を教育するシステムを構築している。

⑤日本核医学会の「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤の基準」の妥当性を、日本核医学会および協力施設（大阪大学、北海道大学、福井大学）とともに検証を開始した。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
（分担）研究年度終了報告書

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、
臨床応用に関する諸外国の状況調査に関する研究

【米国のPET医薬品規制および承認審査のあり方に関する調査】

研究分担者 齊尾千絵子（栗原千絵子） 放射線医学総合研究所分子イメージング研究
センター 主任研究員

研究要旨

米国では、PET薬剤を企業等が製造販売する場合と、医療機関が院内製剤として使用する場合とを区別せず、「医薬品」として規制し、合成装置は「医療機器」として扱われず、包括的な規制の整理が行われるとともに、承認が促進され、学術研究者、規制当局、企業が全面的な協力体制のもと、体制整備が行われている状況が以下のように明らかになった。

①合成装置の管理はUSP1015により、GMP体制の中で管理される。多目的合成装置の利用も可能である。

②製造販売・臨床使用するPET医薬品特有のGMP規則、臨床試験・臨床研究はUSP823が適用される。

③臨床・商業使用する場合は企業・医療機関・研究施設を問わず新薬承認取得が必要、この期限は2011年末から2012年6月に延長された。

④毒性試験はExploratory-INDガイダンスの考え方が一般的に適用されている。

⑤USP（米国薬局方）では12のPET薬剤モノグラフが収載され、新規側の施行までの経過措置として未承認でも臨床使用・商業利用が可能とされてきた。

⑥NCI（米国国立がん研究所）は研究機関としてNaFの承認を取得したが、他機関や企業がより簡略に迅速に承認を取得するための戦略であり、1か月後に取り下げしていた。

⑦SNM（米国核医学会）のCTN（臨床試験ネットワーク）ではPET薬剤をバイオマーカーとしたグローバル臨床試験が進められている。

⑧公的保険関連法で、PET他イメージングの認証が保険償還の条件となっている。

A. 研究目的

院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術に係る規制体系、臨床応用に関する諸外国の状況を調査するにあたり、本年度は、米国の

PET医薬品に対する規制体系を、特に承認審査の状況に着目して、明らかにすることを中心に調査を行った。

B. 研究方法

ホームページ等で得られる規制関連情報について文献調査を行った上、米国 PET 医薬品規制および承認審査のあり方については 2011 年 1 月末から 2 月初め、下記の組織に訪問調査を行った（訪問日時順）。E メールによる事前・追加質問調査も行った。

- ・ Society of Nuclear Medicine (1 月 27~28 日、Orlando, 2012 Mid-Winter Meeting)
- ・ The United States Pharmacopeial Convention (USP) (1 月 30 日、Washington D.C.)
- ・ National Cancer Institute(NCI) (1 月 31 日、Washington D.C.)
- ・ Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Food and Drug Administration(FDA) (1 月 31 日、Washington D.C.)
- ・ PETNET Solutions (2月1日、Knoxville)
- ・ The Intersocietal Commission for the Accreditation of Nuclear Medicine (ICANL) (2 月 3 日、Ellicott City)

C. 研究結果

本年度は米国の規制体系に焦点をあてて調査を行ったところ、米国では、PET 薬剤を企業等が製造販売する場合と、医療機関が院内製剤として使用する場合とを、基本的に区別せず、「医薬品」として規制しており、合成装置は「医療機器」としては扱っておらず、包括的な規制の整理が行われるとともに、承認が促進され、学術研究者、規制当局、企業が全面的な協力体制のもと、体制整備が行われている状況が明らかになった。以下に、

「1. 米国の PET 医薬品規制体系」については、①合成装置の管理、②PET 医薬品用 GMP、③承認申請に向けた行政指導、④毒性試験、⑤USP の PET 薬剤モノグラフ、⑥. NCI の NaF 戦略、⑦SNM の CTN (臨床試験ネットワーク)、⑧ ICANL のイメージング認証、の各項目について記す。

加えて、医学研究に参加する被験者の放射線防護については、米国の規制と国際基準とで考え方に相違があるため、「2. 生物医学研究ボランティアの放射線防護」として、調査結果を記載する。

なお、訪問調査においてはインタビューにより情報収集をし、多くの調査結果は電子メールや関連文書による確認を行っているが、一部に、未確認の伝聞のみの情報を含むため、次年度の調査において確認する。また、PETNET Solutions 社から得られた情報は秘密保持契約に照らして開示可能な範囲が未確認であるため、公表可能な情報のみ、各項目の調査結果に反映させている。

1. 米国の PET 医薬品規制体系

①合成装置の管理

PET 薬剤の合成装置については、USP (United States Pharmacopeia、米国薬局方) において USP1015 として項目が立てられ、品質管理の着眼点について記載されているが、それ以外に追加的な規制はなく、PET 用医薬品特有の GMP 体制の中で、製造プロセスの一環として管理されている。サイクロトロンも、GMP 体制の中に含まれる。

製造販売企業が医療機関に販売することについても、追加的な上乗せ規制は無い。

ただし、PET 医薬品製造販売企業が PET 医薬品としての承認を取得した際には、Drug Master File は医薬品としてのみならず、合成装置についても FDA に登録されるとのことである。

多目的合成装置の利用は、GMP 体制の中で管理されることを前提に、可能である。

②PET 医薬品用 GMP

1980 年代、PET 薬剤は薬局での compound なのか、manufacturing なのか、という論争があったが、議論の末、1997 年 FDA 近代化法 (FDA の管理する医薬品全般についての制度改革の根拠となった法律) の一部に PET 医薬品に関する項目も入り、これに基づいて、FDA が PET 医薬

品特有の GMP (Good Manufacturing Practice) その他の規制体系を完成させることを条件に、当面は USP の中によく使用される 12 の PET 薬剤のモノグラフを収載することとし(結果として 12 の PET 医薬品がその多くは未承認でありながら例外的に収載された)、これに準拠するならば、一般診療の中で臨床使用することも、製薬企業が商業的に販売することも可能であるとされてきた。「PET 医薬品は特別(半減期、安定性など)」、「小規模施設でも企業販売でも受ける患者は同じ」という理念に基づいて、PET 医薬品に特有の制度設計がされ、特別な措置がとられてきた。

このため、米国連邦行政規則 (Code of Federal Regulations: CFR) の中に、通常の医薬品の GMP の項目に加えて、PET 医薬品用 GMP の規則の案 21 CFR 212 として作成し、そのガイダンス案も発表した。この GMP 規則とガイダンスは、2009 年 12 月に最終化され、2011 年 12 月に施行されることになっていたが、施行期限までに規則に適合した体制を整備することが困難であるとの多くの関係者からの要請を受けて、施行期限が 2012 年 6 月まで延長された。この PET 医薬品 GMP 規則の内容は、本研究事業の成果物としての日本におけるガイドライン案の中に取り入れられている。

③承認申請に向けた行政指導

上述の PET 医薬品用 GMP 規則と合わせて、米国 FDA は PET 医薬品関連の規制体系を包括的に整理し、ガイダンスを発出、合わせて承認申請に向けた行政指導を行っている。FDA では PET Working Group が構成され、今回の訪問調査では 9 人のイメージングに特化した専門官がインタビューに応じた。

関連するガイダンスは以下のようである。

(1) Developing Medical Imaging Drug and Biological Products (2004)

- Part 1: Conducting Safety Assessments
- Part 2: Clinical Indications
- Part 3: Design, Analysis, and Interpretation of

Clinical Studies

(2) PET Drugs-Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (21 CFR 212 (2002, 2005 Draft, 2009 final, 2011 年 12 月 12 日施行が半年延長))

(3) Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies (2006)

(4) RDRC (Radioactive Drug Research Committee) (21 CFR 361.1 (CFR: 1975 Guidance-final 2009))

(5) PET Drug Applications – Content and Format for NDAs and ANDAs (00 Draft, 11 final)

以下に、それぞれのガイダンスとの関連で、行政指導の要点を記載する。

(1)は、PET 医薬品を含むイメージング剤 (SPECT 用造影剤等も含む) を開発し承認申請を得るにあたっての必要事項や考え方を示した 3 つのパートからなるガイダンスである。Part 1 は安全性に関するもので、主として非臨床安全性試験についてであるが、臨床における安全性評価の論点も含まれる。Part 2 は臨床適応の考え方を示しているが、疾患診断のみならず、機能診断についても、臨床的有用性を示すことを前提として、承認適応となりうる考え方を示している。Part 3 は臨床試験のデザインと結果の分析・解釈に関するものである。ガイダンスの Part 2, 3 は、「アルツハイマー病診断補助としてアミロイドを検出するイメージング製剤の臨床開発」と題する公聴会において Avid Radiopharmaceuticals、Bayer Healthcare Pharmaceuticals、GE Healthcare の 3 社が承認に必要なデータを FDA と議論する際に参照され、新規の PET 医薬品の承認に必要なデータに関する議論を喚起し、注目を集めた。

(2)は既に述べたように PET 医薬品特有の GMP 規則である。FDA は、この施行時期までにすべての商業的利用 (commercial use) または臨床使用 (clinical use) する PET 医薬品について、NDA (new drug application) または ANDA

(abbreviated NDA)を求めていたが、その期限は2012年6月12日に延長された。この期限までに臨床使用・商業使用する場合にはNDA/ANDAが求められ、FDAは申請に応じて順次査察し、2015年12月12日までに査察を終えて承認可否を決定するという計画である。なおも診療目的で使いたい場合は、未承認の医薬品に限り expanded access-IND (INDの簡略な方法)が認められる。査察対象施設の件数、査察の方法などについては次年度調査する。

この規則はNDA取得したPET医薬品の製造規則として、NDAの条件として適用される。NDA取得しない場合には、臨床試験としてIND (investigational new drug)申請して実施するか、またはRDRC (Radioactive Drug Research Committee、委員会としてFDAの認可が必要)の承認を得て探索的な臨床研究として実施しなければならないが、この場合の製造規則はUSP823が適用される。これは未承認PET医薬品の試験・研究用使用における製造規則で、21 CFR 212の最終化に伴い、21 CFR 212と整合する規則へと改訂された。両者の内容は整合するものとなったが、USP823のほうが文書化の要件が緩くフレキシブルであると現場の関係者は述べる傾向があり、USP823は具体的な指示内容が21 CFR 212よりもはるかに少ない。

2012年1月末から2月初旬にかけての米国訪問調査の時点で、新体制下でFDAのGMP査察を受けてNDAを取得したのは、PETNET Solutions社のFDGと、National Cancer Institute(NCI)のNaFの2件のみについて公表情報が得られた。その後、他施設についての非公表情報も得られているが、2012年6月の期限後の状況についての次年度調査において詳しく検討したい。

(3)は、主として治療薬の開発についてのガイドランスであるが、従来のphase I臨床試験よりも少ない投与量であることを条件に、少ない非臨床安全性試験データで臨床試験の開始申請ができる

ことを示したガイドランスである。このガイドランスは、後にICH-M3ガイドランスの中で日米EU規制調和が行われたが、特にPET医薬品の毒性試験については、このガイドランスが参照される傾向にあることが、現場の研究者へのインタビューから推察された。毒性試験の内容については、④で述べる。

(4)は、RDRCと称する被ばく線量評価のための委員会についてのガイドランスである。1975年の連邦行政規則(CFR)の内容を解説したものである。本規則は、ヒトにおける被ばく線量が一定線量を超えないことが臨床の文献情報等により知られている放射性医薬品の探索的臨床研究目的の使用については、FDAにIND申請を行わず、RDRCで被ばく線量評価の審査承認を受け、通常のIRBの承認を受ければ実施可能であることを示したものである。この規則で示す線量を超えないものについては「安全で有効」であることが規則のタイトルとして示されている。

線量については、「2. 生物医学研究ボランティアの放射線防護」の中で国際基準との関連で述べるが、FDAへの訪問調査により、国際基準の動向やPET医薬品規制の改革によってRDRCの規則や体制は変更がないことが確認された。

(5)は、既に多くの臨床使用経験があり、新たな臨床試験を実施しなくても、文献情報のみで申請可能なPET医薬品について、申請に必要な情報を示したガイドランスである。日本の「公知申請」に該当する。ここで挙げられているのは、F-18FDG、F-18 NaF、N-13 Ammoniaの3剤である。

④毒性試験

PET医薬品に特有の毒性試験ガイドランスはなく、上述の②の(1)のPart 1 (イメージングガイドランスと称されている)、(3)のExploratory-INDガイドランス、およびICH-M3が参照されているが、訪問調査のインタビューではこれらのうちExploratory-INDガイドランスが最もよく言及された。概ね以下のような考え方が示された。

- ・一般的には、非標識体のみでの拡張型単回投与毒性試験で毒性が出る分量の100倍を担保(ex-IND)
- ・拡張型単回投与毒性試験に、安全性薬理、遺伝毒性試験の双方または一方を加える場合もある(イメージングガイダンス)
- ・日本核医学会のガイドラインに示される、非標識体の場合のコールドラン、ラベル体を減衰して試験する方法については、FDA 以外も含めてあまり推奨意見がなかった。
- ・拡張型単回投与毒性試験のみでよいとする条件としての microdose 量については、薬理作用発現量の 1/100 を求める意見は無かった。(100 μ g は HPLC 分析で推定すればよいとの見解もあった。)
- ・今回訪問調査以外の米国研究機関からの口頭による情報提供では、動物数はオス・メス各 30 匹であるとのことであった。

⑤ USP の PET 薬剤モノグラフ

②で述べたように、USP に以下の 12 の PET 薬剤モノグラフが収載され、その多くは未承認であるが、「薬局方には承認医薬品を収載する」原則は日本と同じであるが、上述した FDA 近代化法に基づく整備の中で「例外的に」未承認の PET 薬剤が収載された、ということであった。

(収載薬剤)

- ・ Carbon-11 : Sodium Acetate、Methionine、Raclopride、Flumazenil、Mespiperone、Carbon Monoxide
- ・ Nitrogen-13 : Ammonia
- ・ Fluorine-18 : Fludeoxyglucose、 Sodium Fluoride、Fluorodopa
- ・ Oxygen-15 : Water O-15
- ・ Rubidium-82 : Rubidium Chloride Rb 82 Injection

USP に収載される医薬品モノグラフは、通常は承認取得した企業が申請し、これを USP における委員会が評価し、FDA とも協力して内容を確定して収載する。委員会には学術専門家や企業からの代表者がボランティア参加し、PET 用医薬品の場合は米国核医学会の専門家が参加している。

USP は FDA より歴史は長く、1820 年に 11 人の医師により設立された独立採算の NPO で、当初より、米国における「最も完全に確立され最もよく理解されている」医薬品を収載、「医学界の権威たち」によって刊行してきた。FDA の移転前の建物のはす向かいにあり、FDA とは近年特に緊密な協働関係を結んでいる。

PET 医薬品モノグラフについては、実情に合わない面があるため今後改訂が必要であるとの専門家の意見があった。

⑥ NCI の NaF 戦略

NCI (National Cancer Institute) は、充実したように新規制の中で研究機関として NDA を取得したが、承認後 1 か月で取り下げたとの情報が得られた。その理由を訪問調査で尋ねたところ、政府組織であるため NDA の費用が免除されるので、その後企業やアカデミアが ANDA 申請をしやすくする、という最初からの戦略であった、ということであった。

ANDA は 2012 年 1 月の行政令により、PET 医薬品に限って、企業であっても申請料が無料であるということであった。

⑦で述べる米国核医学会の臨床試験ネットワークでバイオマーカーとして使用されている FLT も、NCI が最初に IND 申請をして毒性試験の情報を持っているため (SNM のネットワークの試験でも IND ホルダーである)、同じ戦略がとられる可能性がある、との関係者からの情報もあった。

NaF においては毒性試験は審査対象とされず、臨床データの文献のみで承認されたことが審査報告書から読み取れる。Molybdenum の不足は優先審査(審査の順序)の理由とされたが、必要なデータが簡略化されたということではなく、審査の順序だけの問題であり、既に多くの臨床使用経験があるため文献のみで可とされた、ということであった。

⑦ SNM の CTN (臨床試験ネットワーク)

米国核医学会 (SNM) が立ち上げた臨床試験ネ

ットワーク (CTN) では、以下のような施設登録と認証、グローバル臨床試験の実施があるとの情報を得た。なお、日本でも 2011 年中にも 3 施設がスキャナーの品質保証を完了した。

・登録：249 のイメージング施設、208 の製造施設

・スキャナーのバリデート：124 施設の 165 スキャナー (米、カナダ、オーストラリア、ドイツ、オランダ、ベルギー、英国、日本、韓国、台湾)

・米国治療薬企業 3 社が CTN を活用した 7 件の臨床試験が開始している。米、カナダ、ドイツ、オーストラリア、韓国が参加。25 施設が FLT、他は FDG。

臨床試験ネットワークは欧州核医学会で既に構築され、韓国核医学会でも構築しつつあるとのことである。

③ICANL のイメージング認証

ICANL (Intersocietal commission for the accreditation of nuclear medicine laboratories) によるイメージング施設認証は、メディケア・メディケイド関連法に基づく保険償還の必要条件とされている。この法律では病院を除くとされていたため、その理由を訪問調査で確認したところ、病院は Joint Commission (メディカルツーリズムで有名な国際的病院認証機関である Joint Commission International : JCI のもとになる米国の認証機関) が認証を行うので、病院以外のイメージング診療 (PET に限らない) を行う機関が対象になるということである。

訪問時に既に 3502 件が完了 (うち PET は 10% ほど)、途中経過は 200、未了は 50、結果的に 98% が認証取得すると予想している、ということであった。認定料だけでビルの 5 階 (10 室以上のスペース) を占有、他の国からも申請のオファーがあるとのこと。

法令上はメディケア・メディケイドの償還条件だが、民間保険や病院のリストにおいても参照される。内容は技術的バリデーションよりは臨床全般で、ファントムによるバリデーションは条件で

はないが、SNM で使用しているのと同じファントムを使用している、とのこと。

現在認証機関として認められているのは ICANL と ACR、どちらに申請するかは申請者の好みや事情による。ACR は ICANL とは異なるファントム (NEMA ではなく ACR がつくったより簡略なファントム) を使用している。

2. 生物医学研究ボランティアの放射線防護

1. の③に示した(4)のガイダンスのもととなった 1975 年の連邦行政規則では、安全であると定義され、FDA に申請せず FDA の認可を受けた RDRC と通常の IRB の承認を受ければよいとされる被ばく線量は以下のものである。

・全身、造血組織、水晶体、生殖腺：単回 3rem(30mSv)、年間総線量 5rem(50mSv)

・その他の組織：5rem(50mSv)、15rem(150mSv)

これに対し、生物医学研究ボランティアの被ばく線量に関する ICRP (国際放射線防護委員会) の 1993 年勧告では、リスクの水準、リスク分類 (がん等の発生率)、被ばく線量 (成人)、研究によって得られる社会的ベネフィットの水準の対応について以下のように示している。

・trivial なリスク (10^{-6} 以下) : $<0.1\text{mSv}$: minor benefit でもよい

・minor to intermediate のリスク ($10^{-5}\sim 10^{-4}$) : $0.1\sim 10\text{mSv}$: intermediate to moderate benefit であること

・moderate なリスク (10^{-3} 以上) *a : substantial な benefit があること

*a : 治療的研究ではない場合には、確定的影響のしきい線量よりも低く維持する。

さらに、IAEA (国際原子力機関) では、放射線防護全般にわたる Basic Safety Standard (BSS) を 1996 年に作成、その改訂案が 2010 年末に最終合意に至った。その中で、生物医学研究ボランティアの放射線防護については、上述の ICRP 基準を参考にすべきことが求められている。以下の