

よって個々の撮像施設を認証する仕組みを構築することが望ましい。

本分担研究では、日本核医学会と協同で、検査法の標準化と、ファントム試験による撮像条件の決定とカメラの性能を評価する方法、それらを含めた撮像施設の認証方法を定めること目標に、必要な項目や手順を検討した。対象とした PET 検査種目は、現在わが国で研究や診療目的にて多くの PET 施設で実施されている検査種目として、 ^{11}C -メチオニンによる脳腫瘍の PET 検査、 ^{18}F -FDG によるがんの全身 PET 検査、および ^{18}F -FDG による認知症の脳 PET 検査、および脳アミロイド PET 検査をとりあげた。今回は、まず ^{11}C -メチオニンによる脳腫瘍の PET 検査について、撮像法の標準化と撮像施設認証の仕組みを構築した。

B. 研究方法

上に取り上げた、脳や腫瘍の PET に関しては、わが国でもすでにさまざまなプロジェクトや機関によって、撮像法の標準化と撮像施設認証の試みが行われている。

脳の ^{11}C -メチオニン PET については、 ^{11}C -メチオニン合成装置に関する先進医療 B が計画されており、日本核医学会メチオニン撮像法標準化小委員会が実施機関と連携して、 ^{11}C -メチオニン PET 撮像法の標準化とファントム試験による機種ごとの撮像条件の最適化に取り組んでいる。 ^{11}C -メチオニン PET 検査は、ベバシズマブによる放射線壊死治療に関する多施設臨床研究の被験者選択に用いられていることもあり、治療法の選択という面でも大いに期待されている。

がんの全身 FDG 検査では、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/CT 撮像法の標準化ワーキンググループ」を設置し、カメラ毎に一定以上の画質と病変検出能を確保するための最適撮像条件を決めるファントム試験法を定めるとともに、全身 FDG 臨床画像の画質を評価する物理学的指標を定義しその暫定基準を定めている。また、SUV 値の信頼性を確保するために、ドーズキャリブレーションと PET カメラとのクロスキャリブレーションおよび投与放射能量や体重の測定についても、基準を定めている。

脳の FDG およびアミロイドイメージングの分野では、多施設臨床研究の「J-ADNI」プロジェクト (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) にて、ファントムによるカメラ毎の画像再構成条件の決定と分解能の評価、および安静条件や待機時間などの

検査法の標準化が行われている。

これらの動きやこれまでの成果を詳細に調査し、今後構築すべき PET 撮像施設認証制度の項目と手順について検討した。

(倫理面へ配慮)

本調査は臨床研究ではなく、また個人情報とは扱わない。

C. 研究結果

ファントムの選定：

ファントムは、当該 PET 検査種目における放射能の分布を模擬しターゲットとなる放射能集積の描出能と定量性を評価しやすいように設計されている必要があるほか、同一のものを精度良く複数個製作できて、放射能溶液の封入も容易であることがのぞましい。

脳の ^{11}C -メチオニン PET に対しては、古くから脳のための標準的ファントムとされる 20cm 径の円柱プールファントム内に、内径 5, 7.5, 10, 16, 27, 38mm の 6 つの球を設置し、球 (占拠性病変を模擬) の内部と、球外 (背景組織を模擬) に、それぞれ別の濃度の放射能溶液を封入できる脳腫瘍ファントムを考案し、特注にて製作した (Fig.1)。



Fig.1 脳腫瘍ファントム

がんの全身 FDG 検査に対しては PET カメラの物理学的性能を評価する際に用いられる NEMA の IEC Body phantom を用いるのが妥当と考えた。これは、楕円柱をやや押しつぶしたような形のプールファントムで、中央に肺と同じ密度の小円柱があり (そこには放射能を封入できない)、さらに内径 10mm, 13mm, 17mm, 22mm, 28mm, 37mm の球が設置されていて、球の内部 (占拠性病変を模擬) と、球外 (背景組織を模擬) に、それぞれ別の濃度の放射能溶液を封入するファントムである (Fig.2)。上述の「がん FDG-PET/CT 撮像法の標準化ワーキンググループ」では、10mm

球に対背景比 4:1 の放射能を封入したときの球の描出とリカバリー係数（分解能による partial volume effect で定量値が目減りする指標）によって、画質と定量性を評価している。今回の撮像施設認証でも 10mm 球の描出能とリカバリー係数によって評価するよう定めた。

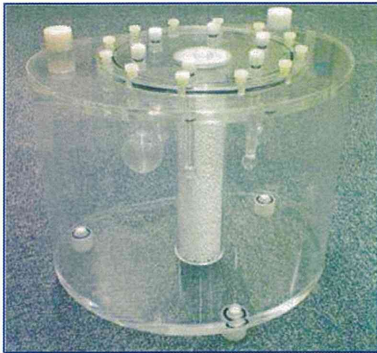


Fig.2 NEMA の IEC Body phantom

脳の FDG およびアミロイド PET 検査に対しては、J-ADNI プロジェクトですでに実施されている撮像施設認証の手順にならうのが適当であると考えた。J-ADNI プロジェクトでは、米国の US-ADNI プロジェクトにならって、脳の形を模擬した Hoffman 3D 脳ファントムを用いてカメラを認証する (Fig.3)。そこで今回の撮像認証制度の構築にあたって、それにならって、Hoffman 3D 脳ファントムを用いて、分解能とコントラストを評価することにした。また、アミロイド PET 検査でダイナミックスキャン（投与時から脳への集積の時間経過を追って測定する）を行う場合は、投与直後の計数率の高い時期でも定量性が保たれることをファントムで確認することにした。

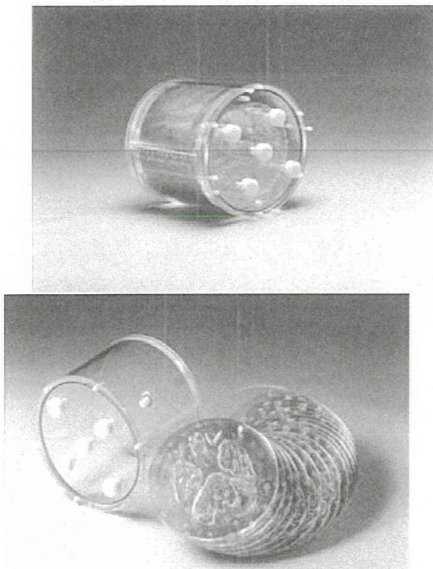


Fig.3 Hoffman 3D 脳ファントム

施設訪問によるチェック項目：

PET 臨床研究における PET 撮像の品質管理に関する指針として、「PET イメージングにおける撮像法の標準化とデータの品質管理および撮像施設認証に関するガイドライン」（「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」の追補 1）が日本核医学会から発表されている。これに基づいて、施設訪問によるチェック項目を定めた。

各 PET 検査種目で共通するものが多いので、一括して以下に列挙した。この中には、検査種目や解析方法によっては、必要ないものも含まれる。たとえば、体重計は、体重によって投与放射能量を定める場合や、SUV を測定する場合のみ、必要である。

- ・管理体制..機器毎に管理責任者が指名されている。

- ・PET カメラ..メーカーによる定期点検を受けている。感度補正（ノーマリゼーション）が適切な線源にて適切な頻度で行われている。クロスキャリブレーションが適切な頻度で実施されて、その変動が 5%未満である。始業点検、終業点検がなされている。

- ・投与と待機時の安静条件（脳 FDG 検査の場合）..投与が行われる部屋は調光、調音できる。安静臥位で投与できる。投与後はそのまま撮像開始まで、安静臥位で、刺激のない状態で待機させることができる。

- ・待機室の看視..監視カメラ等で待機中の被験者を看視することができる。

- ・体重測定..医療用の体重計を用い、較正が行われている。更衣してから体重測定している。

- ・投与量の測定..ドーズキャリブレータの較正が行われている。正しい較正係数が用いられている。手動的投与の場合は、残量が測定されている。自動投与装置を用いる場合は、定期点検と始業終業点検を行い、メーカーの指定した条件で用いていることと、その精度を維持するために現役の放射能濃度を測定している。

- ・血糖値の測定（FDG 検査の場合）..測定機器の点検が行われている

- ・時刻の同期..用いる機器の時計が時刻合わせされている。

D. 考察と結論

今回案を作成した撮像施設認証の仕組みでは、ファントム試験と施設訪問によるチェックによって、当該 PET 施設が当該 PET カメラを用いて高い質と信頼性で PET 検査を実施できることを認証できると期待できる。今後、こ

の仕組みを実際に運用し、課題や成果を明らかにして行きたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

・Ikari Y et al. Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study. Ann Nucl Med. 2012; 26: 535-44

2. 学会発表

・Ikari et al: Mode of head motion and its quantitative effect in 18F-FDG PET scans in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multi-center study. Society of Nuclear Medicine 2012 Annual Meeting, Miami,

2012/6/9-13.

・井狩彌彦他：脳FDG-PET撮像中における頭部体動方向がROI解析に及ぼす影響。J-ADNI FDG-PET検査における被験者の体動評価。第52回日本核医学会学術総会。札幌、2012/10/11-13。

・宮ゆかり他：アルツハイマー病多施設臨床研究(J-ADNI)における¹⁸F]FDG-PET検査でのプロトコル違反に関する検討。第52回日本核医学会学術総会。札幌、2012/10/11-13。

F. 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

昨年度は、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。本年度は、これらの相違点について、当該試験法・基準の妥当性を検討した。また、これらの検討結果及び欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管理基準の状況を勘案し、本邦の PET 薬剤製造施設に適した C-11 メチオニンの製造・品質管理基準の案を作成した。

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

昨年度の調査研究の結果、本邦と欧米との間で相違点が見られた放射化学的純度、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ついて、日本核医学会分子イメージング戦略会議の下に設置した C-11 メチオニン規格設定作業チームにおいて、当該試験法・基準の妥当性を検討した。また、これらの結果を踏まえて、本邦の PET 薬剤製造施設に適した 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. 研究結果と考察

品質試験法等に関する検討結果、及び欧米における C-11 メチオニンの製造・品質管

理基準（USP, EP）の状況を勘案し、本邦における適切な C-11 メチオニンの製造・品質管理基準として、C-11 メチオニンの製造・品質管理基準の作業チーム案を作成した。さらに、作成した作業チーム案を日本核医学会分子イメージング戦略会議の PET 薬剤小委員会で検討し、C-11 メチオニンの製造・品質管理基準に関する PET 薬剤小委員会案を作成した（別紙 1）。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・西嶋剣一、阿保憲史、馮飛、金井泰和、畑澤順、玉木長良、久下裕司：[¹¹C]メチルトリフレートを用いた固相反応による L-[¹¹C]メチオニンの製剤学的検討：D-[¹¹C]メチオニンの生成。第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 11-13 日、ロイトン札幌他、札幌。

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、諸外国法令と日本のGMP省令や治験薬GMPを調査し、協力学会（日本核医学会）とともに作成したPET薬剤製造基準について、その通則、製剤総則、一般試験法、各条（案）を作成するとともに、製造基準準拠に関する試験査察を行った。また、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構築し、複数の施設に対して試験査察を行った。

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、臨床応用に関する米国、韓国、欧州、中国等の状況調査を引き続き行った。

②作成したPET薬剤製造基準の拡充を行った。また同基準に従ったPET薬剤製造施設の妥当性と、基準に基づいた実運用レベルでの詳細なルールの規定について検討するとともに監査法を設定し、その試験運用を2施設において実施した。

③PET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、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構築し、複数の施設に対して試験査察を行った。

B. 研究方法

①文献調査、インタビューやe-mailによる聴き取り調査、および米国・日本の関連学会等への出張調査を行った。

②PET薬剤製造基準に準拠した病院内PET薬剤製造法の教育を実施し、PET薬剤製造基準に準拠した病院内PET薬剤製造施設の構築を行うとともに、PET薬剤製造基準の見直しや追加等を行った。また、PET薬剤製造基準の準拠に関する監査方法を構築し、模擬的な監査の実施による検証を行った。

③¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍の診断にPETを供することを想定したPETカメラの性能を評価するためのファントムを製作し、それを用いたPETカメラ評価法の構築、試験的査察を実施した。

C. 研究結果

①日本においては合成装置を医療機器と位置付けた枠組みを活用しつつも、医薬品として開発・臨床応用する道筋との齟齬を生じないように、また海外との共同開発にも支障を生じないように、さらに海外調査を進めながら、学会の基準や支援体制を拡充しつつ、産官学のコンソーシアム体制を形成していく必要性が明確になった。

②日本核医学会とともに研修プログラム（院内製造PET薬剤の「製造基準」の教育プログラム）を実施した。数施設に関して、製造管理体制構築の個別サポートを実施し、現在2施設が後述する監査による確認を受け、学会製造基準に適合した製造管理を実施していることが日本核医学会で認められた（学会による認証）。その結果として製造基準の内容を変更する必要は無いと考えられたものの、運用方法を提示すべき重要な項目が確認された。

③ファントムを製作した。本ファントムを使用した¹¹C-メチオニンを用いたPET脳腫瘍撮像に関する撮像認証の手順を策定した。PET画像品質の確保と保証を目的とした撮像認証の制度化と運用を実現していく必要がある。

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. 論文発表

・栗原千絵子, 斉尾武郎, 監訳. FDAの正体: レギュラトリーサイエンスの社会学(下). 東京: 篠原出版新社; 2012. [原本: Hawthorne F. *Inside the FDA: the business and politics behind the drug we take and the food we eat.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2005.]

(翻訳書あとがきに、本研究事業の調査結果の

一部を発表)

2. 学会発表

栗原千絵子. アメリカン・ドリームワールド—それは日本にも出現するか?. FDAの正体—ポスト・ビッグファーマの医薬品行政: 『FDAの正体 上・下巻』 刊行記念シンポジウム. 2013年3月16日. 秋葉原UDXビル4Fギャラリー, 東京, 日本. 主催: 株式会社篠原出版新社.

(上記書籍刊行シンポジウムにて本研究事業の調査結果の一部を発表)

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 近畿大学・生物理工学部

研究要旨

PETを用いた定量画像の撮像では、カメラの性能を対象とする撮像の内容を鑑みて評価しなければならぬ。そこで本年度は、平成23年度に設計して製作した、¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍の診断にPETを供することを想定したPETカメラの性能を評価するためのファントムを用いた撮像認証制度を試行した。

A. 研究目的

PETを用いた定量機能画像の撮像の信頼性を確保するためには、PETカメラの性能、ドーズキャリブレーターなどの周辺機器の性能、被験者の適切な管理が必要である。本研究では、先進医療、治験、他施設研究、或いは質の高い診断のためのPET撮像を実現するためには、PET撮像に掛かるPET施設の状況を、実地に確認し、状況を証明する必要がある。そこで本年度は、昨年度設計製作したファントムを使用した撮像認証制度を試行したので、その内容や現状について報告する。

B. 研究方法

撮像認証では、ファントムを使用したPETカメラの性能評価と、撮像の体制の合理性について評価する必要がある。また自動投与機を使用する場合には、その投与量に対する制度の検証も必要である。

ファントムを使用することで、PETカメラの分解能、コントラスト、画像の一様性、小構造の視認性を、定量的、或いは主観的に判断するための手順を作成した。

撮像体制については、PET施設でのPETカメラ、体重計、ドーズキャリブレーターの制度を維持するための体制、被検者に対する管理体制を調査するための調査票を作成する共に、PET施設が保有すべき施設や維持すべき体制の要件を定めた。

また自動投与機については、投与量の測定値の精度を検証するための実験手順を策定した。

撮像認証の手順では、査察の担当者がPET施設を訪問し、その下で施設側への撮像体制に関する

インタビュー、ファントムを使用した試験撮像、自動投与機に対する性能評価試験を施設側が実施し、これらの結果に基づいて可否を判定するものである。

今年度は撮像認証制度の問題点を抽出するために、3施設に対して認証を実際に試行した。

C. 研究結果

PET施設には、撮像認証に当たって撮像体制調査票への記入、これに関してその内容の正確性を証するための、たとえばPETカメラの保守点検の記録などの文章の整備、インタビューおよびファントム試験などのためのPETカメラの占有と行った問題の発生が懸念された。そこで、調査票の内容や試験手順に対する詳細な説明文章を作成した上で3施設に対して撮像認証を試行したところ、いずれについても認証のための手順を問題無く遂行できたことから、構築した撮像認証のための手順は概ね合理的だと考える。

今後は認証の件数を増やすことで、可否判定の基準の信頼性を向上させる必要があることから、現在、日本核医学会より撮像認証の手順や判定基準を公表すると共に、撮像認証の運用のための体制の構築を図っている。

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

昨年度は GMP 関連ガイダンスを下に、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。本年度は、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と、基準に基づいた実運用レベルでの詳細なルールの規定について検討した。また、PET 薬剤製造施設の基準案準拠の確認方法として監査法を設定し、その試験運用を 2 施設において実施した。この試験監査により、監査法の妥当性および、施設が基準案に適切して製造管理する際の注意点を確認した。今後、本監査方法をより適切にブラッシュアップし、重要事項が適切に指摘できるよう、改善に努めたい。

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。本研究では平成 23 年度に、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。平成 24 年度は、作成した PET 薬剤製造基準案の妥当性や適応の方法について運用の面から基準案を評価するために、関連学会（日本核医学会）と連携して PET 薬剤製造施設に対し基準案の教育を実施し、複数の施設での基準案準拠製造管理体制を構築した。また、PET 薬剤製造基準準拠の確認方法として監査方法構築し、その妥当性や適応性の検討を実施した。

B. 研究方法

- ① PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造法の教育
- ② PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造施設の構築
- ③ ②を基に、PET 薬剤製造基準の見直しや追加等を行う
- ④ PET 薬剤製造基準の準拠に関する監査方法の構築
- ⑤ ④の模擬的な監査の実施による検証

C. 研究結果

①PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造法の教育

院内製造 PET 薬剤は、管理上は院内製剤的な扱いを受けることが多いが、実際は化学反応を用い母体化合物に対し放射性標識を行い、その後、カラムなどにより各種精製を実施した後、ろ過滅菌により注射剤として製造される。病院内にあるとはいえ、PET 薬剤製造施設はミニチュアの注射剤工場である。ほとんどの病院の PET 薬剤製造施設では、注射剤の製造管理を経験した人材はおらず、本検討での PET 薬剤製造基準に準拠した製造管理の実施には、体系的な教育が欠かせない。そこで、（独）放射線医学総合研究所が日本核医学会とともに研修プログラム（院内製造 PET 薬剤の「製造基準」の教育プログラム）を実施した。平成 24 年度に 2 回（各回 4 日間コース）実施し、計 20 名、16 施設が参加した。その研修内容は以下のとおりである。

- 1) 新基準概要の説明
- 2) 衛生管理に関すること
- 3) 環境検査の実際
- 4) PET 薬剤に関すること（標準書）
- 5) 製造管理に関すること
- 6) 品質管理に関すること
- 7) 施設設備の適格性評価
- 8) 試験法のバリデーション
- 9) その他手順を決めなければならないこと
- 10) 無菌操作の認定
- 11) 新基準準拠に必要な原材料、試験法

この研修では、内容の説明と同時に製造管理に必要な文例集を配布し、参加者が自施設の製造管理

に抵抗感が少なく取りかかれるよう配慮した。また、10) 無菌操作の認定、については、無菌性剤である注射剤を製するために極めて重要であることから、培地充填試験法のプロトコルを提示し、認定者が無菌操作を実施するよう指導している。なお米国 FDA は PET 施設に向けた培地充填試験のガイダンスを設置している (Guidance- Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for Positron Emission Tomography(PET) Drugs。

②PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造施設の構築

①で述べた教育プログラムに参加し、PET 薬剤を製造基準に準拠して製造する体制を構築している施設は現在 10 を超え、また独自に製造管理体制を構築している施設もある。その中で特に数施設に関して、製造管理体制構築の個別サポートを実施し、現在 2 施設が後述する監査による確認を受け、学会製造基準に適合した製造管理を実施していることが日本核医学会で認められた (学会による認証)。対象薬剤はすでに医療機器承認されている F-18-FDG である。一方で、この個別サポートおよび監査の過程において、製造基準の妥当性や適応方法、あるいは PET 薬剤特有の適応が困難な箇所について洗い出しを実施した。その結果として製造基準の内容を変更する必要は無いと考えられたものの、運用方法を提示すべき重要な項目が確認された。

③②を基に、PET 薬剤製造基準の見直しや追加等を行う

②において、製造基準に準拠した PET 薬剤製造施設を構築したが、その際に運用方法を提示すべき重要な項目が確認された。それは、施設の衛生管理区域の設定とそのレベルである。

病院内の PET 薬剤製造施設は、その多くが 2001 年に制定され、2006 年に改訂が実施された「院内製造された FDG を用いた PET 薬剤検査を行うためのガイドライン」(日本核医学会) に従った製造環境を有する。本ガイドラインには、1.2.2 作業環境の基準として、「(2) 密閉系の自動合成装置を用いて薬剤を製造するためのホットセルの清浄度は、クラス 10,000 より高い清浄度であること。(3) 開放系での合成試薬の調製、品質検定用試料の採取等、無菌操作が必要とされる作業は、クラス 100 より高い清浄度の環境で行うこと。」と規定されている。ここで問題になるの

は、

1) 無菌操作を実施すると同時に被曝を防ぐために必要な、合成装置設置場所であるホットセル内部の衛生管理レベル

2) そのバックグラウンドの衛生管理レベルの設定

である。1) に関して、ホットセルは被曝管理のために通常陰圧であり、無菌操作を実施するためにドアを開けるとバックグラウンドの空気を内部に吸い込む構造となっているものがほとんどである。結果として、ドアが閉ではクラス 100 (グレード A) の塵埃レベルとなるが、無菌操作を実施するためにドアを開にすると、クラス 100 が保てなくなる。このホットセルの不備は、メーカーが使用に即した機能を欠落させた結果とも言えるが、一方でガイドラインも、「作業時のクラス 100 の確保」を明示していないことも原因と考えられる。次の 2) について、平成 23 年に設置された「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」によると、重要区域であるグレード A のバックグラウンド (直接支援区域) はグレード B とし、さらにその直接支援区域に接する支援区域もグレード B とすることを求めている。先に述べた FDG に関するガイドラインでは、バックグラウンドはクラス 10,000 (グレード C に相当) を求めており、現状、この点を厳密に求めるのは極めて困難と考えられる。

しかし、このような無菌操作の信頼性を保証する観点で、重要区域や直接支援区域の規定は妥当と考えられるため、可能な限りこの規定に合わせるとともに、実現可能かつ信頼性低下を最低限にするルールとして試験的に、「無菌操作はグレード A 管理の重要区域で実施し、そのバックグラウンドとなる直接支援区域はグレード C 以上の管理を必要とする」こととした。このルールは 2007 年に欧州核医学会が設定した「GUIDELINES ON CURRENT GOOD RADIOPHARMACY PRACTICE (cGRPP) IN THE PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS」において下記のように求められている衛生管理レベルと同じである。

PART B Guidelines Chapter3 (b)
The Grade A rated workstation may be placed in a Grade C environment, which may be in a Grade D environment without further locks and changes of clothing, provided a strict working regime is maintained.

また、衛生環境の日常検査についても、グレー

ド A の保証に注力する方法を提案し、実施可能なレベルの管理を求めることにより実質的な衛生管理レベルの向上を目指したものとした。なお、ホットセルにおける 1) の問題を解決する方法として、ホットセル内にクリーンベンチのような開閉窓を有するクリーンブースを設置し、作業時にもグレード A を確保できる環境を、PET 薬剤製造施設のみならずホットセルメーカーにも提案している。

その他製造基準の運用上の問題点として、日本薬局方に準拠したエンドトキシン試験法が挙げられる。これは主に PET 薬剤の安定性が極めて低く、長時間必要な PET 薬剤の試験検査が実施困難なことが考えられる。本件もその解決法を模索している。

④ PET 薬剤製造基準の準拠に関する監査方法の構築

本班研究で設定した製造基準は関連学会である日本核医学会で施行され、その前文には準拠性の確認を実施することが明記されている。この確認は施設監査によって実施する必要があると考え、その方法を構築した。

監査方法は、2 つの手順で行う。

- 1) Walk Through 監査による施設内立入調査
- 2) 製造基準監査チェックシートによる書面調査

1) は予め提出された製造施設の図面の現物確認しながら、衛生管理区域の適切な設置と使用を調査する。この調査には以下の内容を含む。

- ・衛生管理区域の表示、入退出記録、動線
- ・服装の適切性と手本の設置など
- ・清掃用具の状況と格納
- ・整理整頓や汚染源の隔離
- ・機器の使用記録と SOP の設置状況
- ・無菌作業装置・区域の表示
- ・原材料/資材保管エリアと受入前保管場所

2) は厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価研究事業）GMP 査察方針・手法の研究、規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究：GMP 査察のシステム制度と書面調査基準、を参考にシステム査察による書面調査体制を構築した。具体的には、監査の大項目を下記の 6 つのシステムに分類し、完全監査では全システムを、部分監査では 2 つ以上のシステムを対象として監査を行う。

- 1.管理監督システム（品質システム）

- 2.構造設備システム
- 3.製品原材料等保管システム
- 4.包装・表示システム
- 5.試験検査システム
- 6.製造システム

さらに 2) 書面調査では、重要度の高い項目を設定した。その設定基準は、GMP で最も重視されるべき、「すべての記録の確保」とし、以下の 2 点を明示し記録の徹底を促した。

①一定の品質の PET 薬剤を安定して供給していることを示す記録（活動状況）：製造に係る記録（自家調製品、製品、試験検査の標準液等の製造記録）、試験検査の記録等

②品質保証体制（間違いが起こらない仕組み）に関する活動状況を示す記録：原材料の受入試験記録や出納管理記録、清掃と環境モニタリングの記録、試験検査機器が適切に機能していることを裏付ける記録、徹底された指図の記録、作業者の認定等

また、監査の運用のポイントを以下に記す。

- ・監査は PET 薬剤毎に実施する
- ・その施設の初回監査時は完全監査とする
- ・その施設の 2 回目以降の監査は部分監査とする
- ・製造基準に準拠していることが監査により判明した場合、適合証（学会認証状）が発行される
- ・適合は 3 年間有効である
- ・指摘事項書は原則監査最終日に発行される
- ・重要度の高い項目の指摘事項には、30 日以内の改善結果報告書の提出を求める
- ・そうでない指摘事項には、30 日以内の改善計画書の提出を求める

⑤ ④の模擬的な監査の実施による検証

④で示した監査方法を用いて、2 施設の監査を試験的に実施した。対象薬剤は F-18-FDG とし、その結果の概要を以下に示す。

- ・監査は両施設とも 12-16 時間で終了し、1 泊 2 日での実施も可能であった
- ・監査は 2 名で実施したが、最低 2 名が必要であった
- ・施設 A の指摘事項は 8 つで重要な項目の指摘事項は 3 つであった
- ・施設 B の指摘事項は 21 あり、重要な項目の指摘事項は 7 つであった
- ・施設 B では、Walk Through 監査により 2 点の

重要な項目の指摘事項が挙げられた

また、特徴的な指摘事項について下記に記す。

- ・装置の使用期限表示の欠落（重要）
- ・標準品のラベルの欠落（重要）
- ・校正の不備（重要）
- ・試験成績書の署名の欠落（重要）
- ・無菌操作認定を実施していない（重要）
- ・グレード C の流しの不適切使用
- ・記録の不適切な修正
- ・適合/不適合ラベルに保管条件表示の欠落
- ・天秤の OQ の不適切な実施

構築した監査方法が、製造管理におけるすべての重要なポイントを確認/抽出できるかどうかは、今後の方法の精査と監査の実施により判断する必要があるが、現段階で少なくとも重要な不備事項を指摘することができた。今後、PET 施設が間違いやすく、かつ PET 薬剤の品質上重要な項目を見逃すことのないようなシステム構築を目指したブラッシュアップが必要と考えられる。また、

今後の課題として、監査の品質管理が挙げられる。監査員の育成と公平かつ機能的な監査体制を構築する上で、監査品質管理基準などを設定し、適切な監査が実施できるよう、今後調整して行きたい。

一方、監査による指摘事項をみると、非常に重大かつ初歩的な不備が数多く確認されたが、いずれの指摘事項も他施設でも確認されるような項目と考えられる。監査結果を適切に教育にフィードバックする体制を確立し、一層の PET 薬剤品質向上を目指す所存である。

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

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

【米国等諸外国の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

本年度（2012年度）調査では、米国、韓国、欧州の規制状況、中国の核医学推進状況について文献調査・訪問調査・聴き取り調査を行い、以下のような結果が得られ、これらの情報および他の分担研究の進捗を踏まえ、今後の調査や日本での枠組みづくりに必要な論点を抽出した。日本以外の国で合成装置を医療機器として承認する枠組みを持つ国は見出されていないため、PET医薬品の規制状況として記載する。

1. 米国では、前年度調査対象とした米国食品医薬品局（FDA）、米国薬局方（USP）、米国国立がん研究所（NCI）、米国核医学分子イメージング学会（SNMMI）、国際核医学認証委員会（ICANL）、PETNET Solutions 社すべての関係者と面会し追加・発展的な調査結果が得られた。米国ではPET医薬品特有の規制が期限延長の後2012年6月施行され、企業と医療・研究機関を区別しないPET特有の規制によりFDAの査察が順次進められ、複数の企業、医療・研究機関がPET医薬品の承認を取得している状況が明らかになった。
2. 韓国については、PET特有の規制は韓国核医学会が主体となって、欧州、米国の規制を参考に、PET特有のGMPを検討しているが、現状では薬事法上のGMPが適用され、企業、医療機関とも複数のPET医薬品の承認を取得しデリバリを行っている状況が明らかになった。承認取得した機関から医療機関にバルクで出荷し、医療機関において個々の患者に適したフレキシブルな用量で使用することが可能となっている。また、海外で既に承認取得したPET医薬品の国内導入は、使用方法が全く同じならば追加臨床試験を要しない。
3. 中国については、体系的な調査は行っていないが、米国SNMMIと中国核医学会との連携体制が強化されている状況につき注視すべき情報が得られた。
4. 欧州については、欧州医薬品庁における放射性医薬品に関する規制、欧州核医学会の基準作成状況などの概要情報が得られたが、各国の規制の詳細は今後の調査課題である。
5. 以上を踏まえて、日本においては合成装置を医療機器と位置付けた枠組みを活用しつつも、医薬品として開発・臨床応用する道筋との齟齬を生じないように、また海外との共同開発にも支障を生じないように、さらに海外調査を進めながら、学会の基準や支援体制を拡充しつつ、産官学のコンソーシアム体制を形成していく必要性が明確になった。

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の調査として、本年度（2012 年度）は、米国の状況については前年度の調査で得られた情報の追加追跡調査を行い、欧州については新たに情報収集し、アジアについては韓国に焦点を当てて、PET 医薬品規制、承認審査のあり方の諸外国の状況を明らかにするとともに、今後の調査や日本での枠組みづくりに必要な論点を抽出することを目的とした。

なお、本報告において PET 医薬品の表記は参照した文書の記載方法に倣っており、表記方法を統一していない。

B. 研究方法

文献調査、インタビューや e-mail による聴き取り調査、および米国・日本では下記による出張調査を行った。

・ Society of Nuclear Medicine Annual Meeting：出張日程 2012 年 6 月 8 日（金）～13 日（水）、Miami, USA（出張費用は所属機関の内部資金による）

・ 日本核医学会学術総会年会：出張日程 2012 年 10 月 10 日（水）～14 日（日）、札幌（出張費用は本研究事業による）

上記 Miami における SNM 学術総会では、2011 年度米国訪問調査で面会した米国食品医薬品局（FDA）、米国薬局方（USP）、米国立がん研究所（NCI）、米国核医学分子イメージング学会（SNMMI）、国際核医学認証委員会（ICANL）、PETNET Solutions すべての関係者と面会し、関連するセッションを

聴講、発表スライドの提供を受け（FDA、NCI 関係者より計 12 点）、追加的な情報収集を行い、また今後の継続的な情報交換と協力に関する了承を得たので、これらの関係者に対する聴き取り調査、提供された資料の分析が大きな比重を占める。

C. 研究結果

本調査において、合成装置を医療機器として承認するというスキームを持つ国は現在までに他に見出すことができていないため、諸外国についての調査結果は、医療機関内において合成を行う場合も含めて、PET 医薬品の規制、承認審査体制として記述する。

以下、「1. 米国の PET 医薬品規制体系」については、①PET 医薬品の承認審査に関わる行政指導および承認状況、②PET 医薬品用 GMP、③PET 医薬品毒性試験、④RDRC の運用状況、⑤USP の PET 薬剤モノグラフ、⑥NCI の PET 医薬品開発戦略、⑦SNMMI の CTN（臨床試験ネットワーク）、⑧ACRIN の臨床試験ネットワーク、⑨ICANL のイメージング認証、の各項目について記す。

加えて、「2. 韓国における PET 医薬品に関わる規制状況」「3. 中国における核医学推進の状況」「4. 欧州における PET 医薬品に関わる規制状況」をまとめた上、「5. 今後の調査・日本での枠組みづくりに必要な論点」を記述する。

なお、本調査結果は、インタビューによる情報収集を含み、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、今後追加調査の上確認された事項を論文等の形で公表する予定である。

1. 米国の PET 医薬品規制体系

①PET 医薬品の承認審査に関わる行政指導および承認状況

2011 年度調査で、米国 FDA (Food and Drug Administration : 食品医薬品局) は 1997 年 FDA 近代化法に基づき PET 医薬品の規制体系を構築し、PET 医薬品に特化した CGMP (current good manufacturing practice) (以下、PET-CGMP) については連邦行政規則 21CFR (code of federal regulations) 212 およびそのガイダンス ”PET Drugs-Current Good Manufacturing Practice”を 2009 年 12 月最終化、2011 年 12 月施行、としたが、この施行が 2012 年 6 月に延長されたことを報告した。2012 年度調査では、この延長された施行期限の前後の状況について、情報を得ることができた。

新規制は製薬企業と医療・研究機関を区別することなく適用され、医療・研究機関内における PET 医薬品製造についても臨床使用 (clinical use) する限りは NDA (new drug application : 新薬承認申請) または ANDA (abbreviated new drug application : 迅速承認申請、他の申請者が既に承認取得した医薬品のジェネリック承認申請) を行わなければならない、製造については PET-CGMP が適用される、というものである。延長された施行期限は 2012 年 6 月 12 日であり、追加的な延長はなく施行された。この期限は米国核医学会 (Society of Nuclear Medicine : SNM、名称変更され現在は Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: SNMMI。以後、記述内容によって両者の略称を使い分

ける。)の学術総会が 6 月 9 日から 13 日であり、この期間中が施行日であった。SNM 学術総会中に、筆者が確認できただけでも、FDA 提供のセッションが 3 件、FDA 提供ではないが FDA 職員の発表が含まれるセッションが 2 件、FDA 職員による発表が 16 件あり (うち 9 件はスライド提供を受けた。他、これらのセッションにおける NCI からのスライド 3 件の提供を受けた。)、FDA 職員 9 名が総会に参加していた。

その後 2013 年 1 月 23~27 日開催された SNMMI の Mid-Winter Meeting でも FDA 職員からの発表は少なくとも 2 件はあった。

FDA は SNM と連携し協議を重ねて新規制を構築してきたが、施行にあたり普及啓発に注力していたことが伺われた。

上述の発表資料および FDA その他の web-site からの情報収集によると、PET 医薬品の承認状況および行政指導に関する状況は以下のようなものである。

(1) 新規制の施行期限である 2012 年 6 月 12 日までに臨床使用する PET 医薬品は NDA または ANDA (以下「NDA/ANDA」) を行い、GMP 査察を受け承認取得しなければならない。これができない場合は、IND (investigational new drug application : 研究用新薬承認申請) を行い FDA の管理する臨床試験として実施するか、または、RDRC (radioactive drug research committee : 放射性医薬品研究審査委員会) の承認を得て、FDA が RDRC の情報を管理する体制のもとで探索的研究として実施しなければならない。(IND、RDRC の詳細は 2011 年度分担報告を参照。RDRC の場合は、ヒト使用の経験が無い場合は不可で IND が必要、人数や被ばく線量の制限、開発意図を伴わないなどの

制限がある。)

(2) 2012年6月12日までにNDA/ANDA提出されたPET医薬品については、2015年12月12日までにFDAがGMP査察を行い、申請データを審査した上、承認可否を決定する。

(3) NDA/ANDA申請をしているPET医薬品の申請者は、2015年12月12日までは、その医薬品が適正に販売され、新たな適応取得の意図やプロモーションや商業的な意図がなく、重大なリスク増加がなく、IRB承認・インフォームドコンセント(IC)取得などの従来の21CFR312.2例外規定に適用限り、申請者である施設内で行う臨床試験をIND申請なしに行うことができる。2015年12月12日以降は、NDA/ANDAを取得済でなければこのINDの例外規定は適用されない。

(4) NDA/ANDA申請および通常のIND申請による臨床試験としての実施が不可能または適さない臨床的な使用については、従来のExpanded Access IND(日本で検討されている「コンパッションエートユース」に該当)の枠組みを活用する。従来のExpanded Access INDは、重篤・致死的な疾患で、他の治療法がなく、治療による利益がリスクを正当化しうる、などの定義に該当し、臨床試験同様にForm FDA-1571の書式、プロトコル、被ばく線量、CMC(chemistry, manufacturing, and control)、薬理・毒性、などのデータを提出しIRB承認・IC取得して実施する(必要とされるデータは通常の臨床試験と同様だが手続きが簡略化される)が、この場合に、「治療」目的の場合に適用する規制要件を、PET医薬品については診断目的に読み替える考え方をFDAは示している。

すなわち、重篤・致死的な疾患の診断補助に使うPET医薬品であり、診断的なリスクが使用による利益を正当化しうる、と読み替える。このような考え方から、FDAは、以下についてFDA近代化法に基づきUSP(United State Pharmacopia:米国薬局方)のモノグラフ(これについては後述)に従う限りExpanded Accessに適しているとしている。

- Carbon monoxide C11
- Fluorodopa F18 injection
- Flumazanil C11 injection
- Mespiperione C11 injection
- Methionine C11 injection
- Raclopride C11 injection
- Sodium acetate C11 injection
- Water O15 injection

また、以下は既に承認取得した機関があるので、他の機関はANDA申請または505(b)(2)に基づくNDA申請(フルレポートが必要だが申請者以外の者が実施し申請者が参照の権限を持たない臨床試験データを含んでもよい。日本の「公知申請」に類似。)が適しているとFDAは示している。

- Ammonia N13
- Fludeoxyglucose F18
- Sodium fluoride F18
- Rubidium chloride Rb82

(5) 2012年12月までにPET医薬品のANDAは86件申請があり、3件が承認された(下記(6)のリスト参照)。NDAは2件(下記(6)のリスト参照)であり、Florbetapir F18が505(b)(1)(臨床試験データに基づく申請)、Choline C11が505(b)(2)(文献調査および申請者の経験による後ろ向きレビューによる)の枠組みで承認された。PET医薬品のINDは2009年12月10日から2013年1月

4 日までに 115 件、多くは従来型の exploratory IND であり、少なくとも 4 件の expanded access IND があった。

(6) NDA/ANDA 承認された PET 医薬品、申請者・承認日の状況は以下のようである（下線は新制度下での承認取得。PETNET Solutions 社の情報に基づき FDA の web-site で 2013 年 1 月確認）。

・ Ammonia N 13 Injection : Feinsein Institute (2007.8.23 NDA)、Houston Cyclotron (2012.12.14 ANDA)。

・ Fludeoxyglucose F 18 Injection : Downstate Clinical PET Center (1994.8.19 NDA、現在無効)、Weill Medical College (2004.8.4 NDA)、Feinsein Institute (2005.8.19 NDA)、PETNET Solutions (2011.2.25 ANDA)

・ Sodium Fluoride F 18 Injection : GE Healthcare (1972.2.24 NDA、現在無効)、NIH NCI (2011.1.26 NDA 現在無効)、Houston Cyclotron (2012.12.26 ANDA)

・ Rubidium Chloride Rb 89 Injection : Bracco (1989.12.29 NDA)

・ Choline C 11 Injection : Mayo Clinic (2012.9.12 NDA)

・ Florbetapir F 18 Injection : Eli Lilly (2012.4.6 NDA)

(7) NDA 承認された Florbetapir F 18 については以下のようである (FDA 発表資料に一部添付文書より補足)。

適応は、アルツハイマー病 (AD) その他の原因により認知機能の低下があるとされた認知障害のある成人患者において β アミロイド斑蓄積を測定する脳 PET イメージングのための放射性診断薬で、陰性結果により認知障害は AD が原因である可能性が低くな

り、陽性であれば AD が原因かもしれないが他の理由による可能性あり、とされた。152 人を対象とする試験で解析に含めた 29 例の剖検 (剖検実施は 35 例) との間に高い一致率がみられたが、読影方法および読影の訓練プログラムの開発が承認要件とされた。その後、人による読影訓練を伴う試験、電子的メディアによる訓練を伴う試験を実施、双方とも剖検 59 例との感度、特異度、後者は評価者間一致率も合わせて評価され、訓練プログラムが開発された。添付文書には試験結果の要約が示され、偽陰性率に注意すべきことが警告されている。

保険適用については、Eli Lilly 社が Center for Medicare Medicaid Service (CMS) に対し CMS における保険適用の申請を 2012 年 9 月 10 日に提出、2012 年 9 月 10 日から 11 月 8 日までパブリックコメント、2013 年 1 月開催された CMS の諮問委員会では、本医薬品による早期検査結果が患者アウトカム改善に寄与するというエビデンスは十分ではない、という見解が出されている (何人かは anecdotal な報告があるので "coverage with evidence development (CED) " と称する臨床試験等でデータ蓄積するシステム (日本の「先進医療」に近い) については保険適用すべき、としている)。正式な決定は 2013 年 7 月 9 日の予定である。なお SNMMI とアルツハイマー病協会では使用基準をまとめた論文を 2013 年 1 月発表し (Johnson KA, et al. Appropriate Use Criteria for Amyloid PET; A Report of the Amyloid Imaging Task Force, The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. J Alzheimers & Dementia 2013; 54:1-15)、同年 4 月には関連する有識

者らが保険適用を求めて CMS に意見書を提出している。

(8) その他の PET 医薬品の保険適用状況は、National Coverage Determination Manual の Section 220.6 に基づき、以下は CMS の保険適用とされている。

- ・ ammonia N-13
- ・ fluorodeoxyglucose F-18
- ・ rubidium Rb-82
- ・ sodium fluoride F-18

ある種の使用方法（承認外の適応の意味と思われる）については、CED において臨床研究として実施する場合に保険償還可、とされている。

②PET 医薬品用 GMP

米国連邦行政規則（Code of Federal Regulations : CFR）としての PET 医薬品用 CGMP (21 CFR 212) およびそのガイダンス、およびこれに基づく NDA/ANDA の状況は上述したが、NDA/ANDA 申請に対応し順次 FDA による査察が行われ、上述の期限 2015 年 12 月 12 日までに査察を終え審査結果を出す予定で進められている。

PET-CGMP ガイダンスのみならず多くの関連ガイダンスや Q&A が出されており、査察結果として指摘事項の概要がプレゼンテーションなどで紹介されている。

関連ガイダンス等文書は以下のである。

- ・ PET CGMP Regulations: 21 CFR 212 (12/12/2009)（上述の連邦行政規則）
- ・ PET Drug Products - Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Guidance document (12/9/2009)（上述のガイダンス）

- ・ PET Questions and Answers about CGMP Regulations for PET Drugs (12/9/2009)

- ・ Positron Emission Tomography (PET): Additional Questions and Answers Based on December 9, 2009 Stakeholder Call

- ・ CPGM: PET CGMP Drug Process and Pre-approval Inspections/Investigations (12/12/2011)

- ・ Webinar on CGMP for PET Drugs (1/19/2012)

- ・ Media Fills for Validation of Aseptic Preparations for Positron Emission Tomography (April 2012)

- ・ FDA Oversight of PET Drug Products -- Questions and Answers (December 2012)

- ・ FDA Oversight of PET Drug Products -- Questions and Answers (December 2012)

- ・ Electronic Drug Registration and Listing Instructions

- ・ Step-by-Step Instructions for Creating SPL Files for Electronic Drug Establishment Registration and Listing

査察官の PET-CGMP に基づく査察のトレーニングは既に終了しており、PET drug inspection program (CPGM)によって査察が行われている。

査察は”System based inspection”として以下のアプローチで行われている。

- ・ Quality system with aseptic sterility controls
- ・ Facilities and Equipment system
- ・ Materials system
- ・ Production system
- ・ Packaging and Labeling system
- ・ Laboratory Control system

重大な指摘事項として以下のような項目がある。

- ・教育訓練および品質保証の不適切性
- ・無菌性保証の欠如
- ・試験検査結果の信頼性・正確性の保証の欠如
- ・生産および出荷における不完全性
- ・文書に関する不適切性

2012年6月のSNM学術総会では上述の項目のような指摘事項についてFDAの職員から詳細に紹介されたが、2013年1月のSNMMIのMid-Winter Meetingでは同様にFDAからの指摘事項の発表があった他、FDA査察を経験した医療・研究機関と商業的機関とが、それぞれの経験につきプレゼンテーションを行い、議論される機会もあった。医療・研究機関としては、Mayo Clinicが発表した。この発表によれば、適用される規則は商業的機関と医療・研究機関で同じであるが、実際の運用は異なっており、FDAの査察チームは1人で、査察に来る4日前に査察実施の通知があったということであった。また、FDAより閲覧を求められたSOPその他の文書類についての紹介も具体的に行われた。

商業的機関としては、PETNET Solutions社が発表した。同社は2011年度調査で訪問した経緯もあり追加的情報提供が得られたが、医療・研究機関と商業的機関におけるGMP体制およびFDA査察の違いは、Mid-Winter Meetingにおいて議論の焦点となったということである。同社からの発表では、査察を行う行政、受ける側ともにユニークなPET医薬品規制について大変な議論を重ね、これに対応する体制を大変な努力を重ねてつくりあげてきた、としている。査察官の数は1人、2,3人またはそれ以上、として

おり、ほとんどすべての商業的機関が少なくとも1回は査察を経験している、としている。2011年度調査で同社を訪問したが、病院内に比較的軽装備な製造設備を設け、最終製剤化から分注のプロセスで完全に無菌性を確保するシステムであった。さらに、個々の患者に適した容量を処方箋に対応する薬局のような形で製品化し出荷するため、製造施設としての承認に加えて薬局としての許可も取得している。このように日本の治療薬用の製薬企業一般と比較すると軽装備であり柔軟な製造・デリバリ体制であるが、米国の研究・医療機関との比較においては高度な品質確保の体制が要求されている様子である。

③PET 医薬品毒性試験

PET 医薬品に特有の毒性試験ガイダンスはなく、2011年度報告でも述べたように、以下3つのガイダンスが参照されていることを追加調査で再確認した。

- ・ Developing Medical Imaging Drug and Biological Products (2004) Part 1: Conducting Safety Assessments (イメージングガイダンス)

- ・ Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies (2006) (Ex-IND ガイダンス)

- ・ ICH-M3 ガイダンス

2011年度調査では、Ex-IND ガイダンスが最もよく言及されたと報告したが、今回の追加調査では、イメージングガイダンスも状況次第では参照される様子もみられた。

また、日本核医学会のガイドラインに示される、非標識体のコールドラン、ラベル体を減衰して試験する方法については、2011年度報告でFDA以外も含めてあまり推奨意見が

なかった報告したが、今回の調査でもこの方法については疑問視する意見があった。

この点について日本核医学会内で検討したところ、ラベル体を減衰して試験する方法は、あくまで日本において臨床研究に対する行政による GMP 規制のない状況において、医療機器として未承認の合成装置を用いて臨床研究を行う場合の考え方であるという意見が出ている。医薬品として承認する場合の毒性試験は既に通知化されており、医療機器として治験・先進医療を経て承認する場合に必要とされる毒性試験については、今後の、日本核医学会と行政機関とで意見・情報交換し検討する必要がある。

④RDRC の運用状況

RDRC (radioactive drug research committee : 放射性医薬品研究審査委員会) (FDA は RDRC を委員会として認可し、IND のように個別プロトコル審査は行わないが、RDRC の年次報告により FDA は RDRC の活動状況を把握する。RDRC の場合は、ヒト使用の経験が無い場合は不可で IND が必要、人数や被ばく線量の制限、開発意図を伴わない探索研究に限る、などの制限がある。) については 2011 年度報告で詳細記述したが、2012 年度で追加調査により得られた情報を記述する。

RDRC の活動状況はここ数年大きな変化はないが、これまでの SNM 学術総会における RDRC からの発表では、RDRC の活動数、実施プロトコル数などの紹介が多かったが、今回は、新規制における IND との区別の解説、RDRC の活動に対する査察 (RDRC の規則に沿った書面確認等が主である様子) についての紹介、また事例として C-11 PiB につ

いては米国外で first-in-human 試験が行われ、RDRC の枠組みでは数多くの探索的研究が非系統的に行われてきていることの紹介があった。例年発表される RDRC 数についての最新情報としては以下表のように発表された。

Calendar Year	2010	2011	2012
年初において有効な RDRC 数	76	73	72
無効な RDRC から FDA に対する活動再開申請の数	0	3	2-?
新たな RDRC 認可数	0	2	?
RDRC から FDA への認可取り下げ数	2	0	2
FDA から RDRC への認可取り消し数	1	0	0
年の終わりににおいて有効な RDRC 数	73	72	??

⑤USP の PET 薬剤モノグラフ

USP (United States Pharmacopeia : 米国薬局方) には 1997 年 FDA 近代化法に基づき 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例外的に収載され、新規制体系が構築されるまでは企業が商業的に販売することも可能とされていたことは 2011 年度報告で述べた。これら 12 薬剤については、上述の「①PET 医薬品の承認審査に関わる行政指導および承認状況」の中で紹介したように、FDA としては、いずれかの機関が承認取得した 4 剤については承認申請を促し、承認取得されていない 8 剤については USP のモノグラフに従う限り expanded access の対象となりうると説明している。

しかしながら、この USP モノグラフは新制度が構築されるまでの暫定的な対応として作成されたものであり、2011 年度の調査においても、適切・妥当でない内容が含まれ改訂が必要であるとの見解が示されることがあった。そうした見解が取りまとめられ、*Journal of Nuclear Medicine*. 2013 ; 54(3) : 472-5. に、SNMMI の USP 委員会からの提言として、承認取得していない 8 剤について、USP からの削除または除外品目への移動を勧告しており、こうした対応は USP におけるモノグラフ収載当初の趣旨に適ったあるべき方向性であるとしている (17 名の研究・医療機関所属の著者と PENET Solution 社の著者 1 名によるもので、USP からの著者は参加していない)。

2011 年度調査では USP からの聞き取りでも、これらモノグラフは、企業等が承認取得すれば入れ替わっていくべきものとの見解が示されていた。今後、本提言を受けての USP 側の対応、FDA が expanded access を認める際の対応など、各薬剤が承認されモノグラフが入れ替わるまでの扱いは、注目に値する。

⑥NCI の PET 医薬品開発戦略

2011 年度報告では、NCI (National Cancer Institute) は、新規制下で 18F-Sodium fluoride (NaF) の NDA を取得し承認後 1 か月で取り下げたが、これは政府組織であるため NDA の費用が免除され、その後企業やアカデミアが無料で ANDA 申請できるという、これも新たな行政令による枠組みを活用とした戦略であったことを報告した。

2012 年 6 月の SNM 学術総会では、こうした戦略は、NaF に限るものではなく、様々な

PET 医薬品の開発に向けて NCI がとっている、“Shared IND”というコンセプトによる戦略であること、また NaF に加えて FLT に関する事例が紹介された。

臨床試験の実施申請 (IND) を行う者は、臨床試験プロトコルや実施者に関する情報以外の、CMC、薬理・毒性、過去の臨床データ、被ばく戦略などの情報については、異なる過去の IND 保有者との“Letter of Right of Reference” (cross-file letter, letter of authorization (LOA)とも呼ばれる)に基づき申請・実施することが可能である。すなわち、過去の IND 保有者が過去の申請時の上述の情報を持っているのであれば、新たな IND により臨床試験を実施しようとする者は、過去の保有者との契約により、FDA が過去の保有者の情報を参照できるようにすれば、今回の申請者自身は過去の IND 申請者の情報を直接閲覧できなくてもよい (プロトコル立案や臨床試験の計画・実施上必要な情報は開示される必要があることを前提に、IND 情報のすべての閲覧権限を付与されなくてもよい、という意味)。

この規制上の枠組みを活用し、FLT について NCI は、9 社の医薬品開発、34 の研究機関、および SNM との LOA が成立している。FLT の臨床試験は 80 以上、うち少なくとも 21 は多施設共同研究、約半数は NCI との LOA による。75%は米国内、他はヨーロッパとアジア、研究機関と企業の比率は 1 : 4 程度である。

また、FLT の他、以下については NCI が IND 情報を保有しており、同様の開発戦略が可能である。

- [18F]- FMISO - hypoxia
- [18F]- FES - estrogen receptor