

- ・[18F] – Sodium Fluoride – bone seeking
- ・[111In] trastuzumab– Her2/nu
- ・Ferumoxytol – blood pool, inflammation
- ・[89Zr]-panitumumab- EGFR

さらに IND に関する戦略以外にも、PET 医薬品開発に関する NCI のグラントや、イメージングのデータの量的評価を行うネットワーク・プログラムとその成果など、様々な試みが紹介された。

⑦SNMMI の CTN (臨床試験ネットワーク)

SNMMI の臨床試験ネットワーク (CTN) では、日本核医学会との連携体制も含め、以下のような進展があった。

(1) SNM の 6 月学術総会において SNM-CTN と日本核医学会分子イメージング戦略会議は、今後の協力関係につき以下を目的に掲げる MOU (memorandum of understanding) を結んだ。

- ・国内外での多施設共同研究を効果的に実施してゆくためのコミュニケーション

- ・標準化推進のための両国規制に関する情報交換

- ・民族間の相違を考慮したバイオマーカーイメージングの標準プロトコル作成

- ・国際的臨床試験グループとの協力促進

(2) 上記 MOU に基づく継続的な協力関係の一環として、日本核医学会学術総会 (2012 年 10 月 10 日 (水) ~14 日 (日)) に SNMMI-CTN の Jeffery Yap 氏を招聘し、核医学会における国際シンポジウムを開催するとともに、SNMMI-CTN と日本核医学会戦略会議の非公開定例会合も開催した (日本核医学会学術総会に参加していた SNMMI 理事長も参加)。以下、筆者の担当する調査

項目に関する事項のみをまとめる。

- ・胸部ファントムにより 202 のスキャナを認証 (後述するように後の文書による確認では 201)。2 年毎に更新が必要だが、更新についての新たな料金は発生しない (当初の認証も無料)。企業による臨床試験の参加予定施設が優先される。

- ・米国 SNMMI のイメージング施設認証では施設訪問は行わない。施設訪問が必要になるような細かい対応は実際に企業が治験を開始する段階で企業は企業の費用負担により CRO 等が行う。

- ・FDA は治験で PET を使うに当たり、ファントムの種類など詳細は指定しない。

- ・Sunderland を代表として、SNMMI-CTN が NIH から Harmonized PET reconstruction for cancer clinical trials というグラントを取得した。機種差をなくす試み。

- ・UPICT (RSNA-QIBA による) のがん FDG-PET 検査の標準化プロトコル案 (template) は、要約をすでに日本核医学会に送ったが、詳細版 (80 ページ) は現在事務局でまとめている最中である。今後、FDG に続いて、FLT-PET 検査の標準化にも取り組む予定。

- ・ACRIN の認証プログラム (後述) は画像重視であるのに対し、SNMMI-CTN は定量性 (SUV など) を重視している。

- ・Drug Information Association (DIA) のシンポジウムで、SNM 側からプログラム委員会に提案し、核医学バイオマーカーについての発表を行った。2012 年は Yap 氏が 1 人で 3 つの課題について発表した (非臨床試験、臨床試験ネットワーク、撮像認証)。

- ・PET 薬剤を製造する施設は NDA や

ANDA を出さなければならないとの法令が実施され FDG は 106 の施設が申請した（上述の FDA の発表と数字が異なるが、規模としては近い数字）。

・FLT を用いた抗癌剤臨床試験は引き続き 2 本走っている（2011 年度調査では臨床試験の総数は 7 件、25 施設が FLT、他は FDG とあった。当時の参加国は米、カナダ、ドイツ、オーストラリア、韓国）。

・CTN の資金は 3 つの企業（4 つめを交渉中）が主たるスポンサーとなって支えてきたが、今後はむしろ、SNMMI-CTN のデータをスポットで利用料金を払って利用してもらう方式が中心となる可能性がある。

(3) SNMMI におけるスキャナーのバリデーションは、2011 年報告時の調査結果では 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）とあったが、2013 年 3 月 1 日付の情報提供では、151 施設の 201 スキャナーに増加している。これらは胸部がんファントムであるが、その後、脳ファントムを開発し、NIH の NIH Pediatric Brain Tumor Consortium で使うことが検討されている。

⑧ACRIN の臨床試験ネットワーク

日本核医学会と米国核医学会の連携に基づき協力関係を築き、情報交換を行ってきたが、ACRIN (American College of Radiology Imaging Network) においてもイメージングを用いた臨床試験ネットワークが構築されていることから、SNMMI-CTN との比較、今後の連携の必要性・可能性を探る意味で、今回調査対象に加えた。文献調査および関係者へのインタビューの結果を以下にまとめ

る。

・ACRINは、1990年代からのNCIの研究者・研究資金による様々な動きを受けて、1998年にNCIの研究資金でHillman, Gasstonisが設立、その後もNCIの研究費を主たる資金源として多数の臨床試験ネットワークを動かしているが、NCIから資金助成を受けている12の臨床試験ネットワークのうちの1つということになる様子。他にAvon Foundationが5200万ドル出資しており、これは主として1つの臨床試験に費やされているようである。2005年にはACRIN Fund for Imaging Innovationが設立され、700万ドルを確保した、とある。

・個別プロトコルをみていくと、防衛相、製薬企業（Bristol Myers Squib社）が出資しているものなどもある。

・CT、マンモグラフィ、MRI、超音波などのプロトコルが多く、PETは比較的少ないが、FDG、FLT、FMISO、PIB、AV45、などがある。

・参加施設は、ヨーロッパ（特にオランダ）、カナダ、などがある。

⑨ICANL 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、Medicare Medicaid 関連法に基づく保険償還の必要条件とされており、2011 年度報告では認証の進捗状況や認証システムについて訪問調査結果を報告したが、今回 2012 年 6 月 ANM 総会において追加情報を得た。

(1) 2012 年 2 月訪問時では 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、とのことであつたが、2012年6月には、認証施設は3871、途中経過120、認証取得できない施設が10%ほどで、不可と決定した施設は営業停止しており、法制化の時点で合意されていたことなので特に問題も発生していない。

(2) ICANLとACR (American College of Radiology) が認証機関となっているが、認証団体を承認するのはCMS (Center for Medicare Medicaid Service) である。他に認証団体になろうとして保険会社が申請している。

(3) 認証機関としての信頼性については、現在(2012年6月)ISO 1009 (認証団体についてのISO)を申請中である。

(4) スタッフの人数は50人で、内訳は、IT関係:10人、核医学専門家:6人(うち2名はtechnologist)、事務:4人、編集関係:6人、循環器専門家:4人、CT technologist:6人、他はマーケティングなど。SNMはboard of directorとしてボランティアで協力している。

(5) ファントムはSNMのものを使っているが、頭部はまだ動かしていない。ICANLは循環器が主である。

2. 韓国におけるPET医薬品に関わる規制状況

韓国については、PET医薬品の一般的な治療薬とは異なる規制状況についての情報が得られたので、以下にまとめる。

①NDA取得と他機関への供給

韓国では、放射性医薬品については、韓国保健省下の食品医薬品安全庁 (Korean Food

and Drug Administration : KFDA) より医薬品としての承認(以下、「NDA」)を取得し、KINS (Korea Institute of Nuclear Science) からradioisotope delivery licenseを取得すれば、企業、医療・研究機関を問わず、他機関に供給することができる。運搬については、日本では薬事法下の規則が適用されるが、韓国では、放射線安全関連法 (Radiation Safety Law) で規制され、薬事法下の規制は無い。

PET医薬品のGMPについては、現在は薬事法のGMPを適用しているが、PET用医薬品に特化したGMPを、KFDAが韓国核医学会委員を入れて作成したが、これに対し学会側が異論を唱え、KFDAは改めて学会に作成を委ね、近く完成予定である。米国FDAのPET-CGMPを強く意識しているが、ヨーロッパ核医学会による”Good Radiopharmaceutical Practice”(後述)をもとにして作成している。

②NDA取得状況(医療機関/大学を含む)

概ね5件ほどの商業的企業、9~10の病院がFDGのNDAを取得している。医療/研究機関からのデリバリについて、以下のような事例の情報が得られた。

・Asan Medical CenterはFLT, FP-CIT, FDGのNDAを取得、他機関に供給している。

・ソウル国立大学病院では、企業が病院施設の中に入ってFDGを製造、近隣の病院に販売している。同じエリアで、企業とサイクロトロンを共有し、大学の学生が別の合成機を用いて非臨床実験を行っているような状況もある。

③フレキシブルな用量

NDAを取得しているPET医薬品の、病

院・商業的企業から他医療機関への供給は、vial dose も、unit dose も可能である（英文による質疑で“vial dose”として表現されたが、日本ではバルクでの供給と呼ぶ状況であると推測される）。Vial dose のほうが、多数の患者にフレキシブルに使うことができるので、好まれる。Vial dose の場合の、用量/放射エネルギーには特に制限はない。

④薬局方収載と有効性安全性の臨床データの必要性

KFDA は、USP、EP（欧州薬局方）、JP（日本薬局方）に収載されている医薬品については、有効性安全性の臨床試験データを求めずに承認する（医薬品一般については韓国では民族差に関する ICH-E5 ガイドラインを 2001 年導入、2002 年以降は必要に応じて国内試験を求めているため、PET 医薬品に特有または NDA 取得したいいくつかの事例における運用であると推測される）。特に USP に収載されている医薬品については、有効性安全性の臨床試験データを求めないが、製造法と品質の検査結果を求める。USP から製造法を変更する場合には、変更された方法を評価するための臨床試験データが求められる。

3. 中国における核医学推進の状況

中国については当初 2012 年度の調査対象に入れていなかったが、2012 年 6 月の SNM 学術総会期間中に CTN（臨床試験ネットワーク）と MOU 締結の会議の準備中に、中国核医学会（CSNM）が SNM-CTN との協力関係の構築に注力しているとの情報が得られた。その後、2013 年 2 月 23 日から 27 日の SNMMI Mid-Winter Meeting (MWM)

のプログラムにおいて、“2nd Sino-American Conference”と題して、SNMMI と CSNM のジョイント・スポンサーによるセッションが大規模に企画されたことがわかったので、概要を以下に記載する。前年度の MWM の日数に 1 日追加し、初日（23 日）は本カンファレンスのみとなっており（15:30～18:00 にセレモニーと学術セッション）、2 日目（24 日）は全日の 2 つのトラックのうちの 1 つが本カンファレンスとなっており、3～5 日目（25～27 日）に通常どおりの SNMMI-MWM のセッションが設けられていた形である。

・ 23 日

Welcome Ceremony

- Introduction from the SNMMI and ACNM Young Professionals Committee

- Introductions from the Chinese Society of Nuclear Medicine Young Professionals Committee

- Introduction from the Chinese Society of Nuclear Medicine, SNMMI and ACNM Leadership

Presentations from Leadership-Current Challenges in Nuclear Medicine

- Opportunities and Challenges of Developing Appropriateness Criteria for Nuclear Medicine

- Current Status of PET/CT Application and the Challenges in China

- Radiation Dose Concerns in Nuclear Medicine

- Radionuclide Imaging for Cardiac Stem Cell Therapy in China: Current Status and the Future

・ 24 日

The Changing Landscape Of Nuclear

Medicine

- Welcome & Plenary Lecture - Healthcare Reform: The Road Ahead
- Resident Abstract Presentations
- Quality Improvement and Maintenance of Certification
- Regulations in the Practice of Nuclear Medicine
- Novel Radionuclide Therapies in Oncology: Promising Area in the Field of Nuclear Medicine
- PET/CT Reporting: Guidelines from the PET Center of Excellence Quality and Reporting Taskforce
- Developing PET Protocol in Evaluation of Ischemic Cerebrovascular Disease
- Clinical Translations of Radiolabeled Peptides: Experiences from China
- Training, Education and Research in the United States vs. China

4. 欧州における PET 医薬品に関わる規制状況

欧州については、規制体系の詳細は各国様々な状況があり個別の情報も得られているが、根拠文書の確認未了の件も多いため、本報告では欧州の規制体系の大枠の概要をまとめた上、フランスについての特に着目すべき状況を記述する。

①EU/欧州医薬品庁の規制

欧州では、医薬品一般（放射性医薬品も含む）の欧州における承認に関する指令 2001/83/EC で、放射性医薬品、および放射性医薬品を製造するジェネレーター、キット、

プレカーサーの製造販売については承認が必要であるとしている。

製造については、承認申請する放射性医薬品の製造に関する欧州医薬品庁のガイドライン”Guideline on Radiopharmaceuticals”が 2008 年最終化、2009 年施行されている（EMEA/CHMP/QWP/306970/2007.

London, 26 November 2008.）。

欧州薬局方（European Pharmacopoeia : EP）には、Radiopharmaceutical preparation についての総論がある他、以下に記す個別医薬品についての規格も収載されている。EU 内で未承認の PET 医薬品についても収載されているとみられるが、収載の方針に関する詳細は未確認である。

- ・ L-Methionine([¹¹C]Methyl) injection
- ・ Oxygen (¹⁵O)
- ・ Raclopride ([¹¹C]Methoxy) injection
- ・ Sodium acetate ([¹⁻¹¹C]Methoxy)

injection

- ・ Sodium fluoride (¹⁸F) injection

開発における臨床評価については、Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1) が 2009 年 8 月に出されているが、その付属文書として、Imaging agent についてのガイドラインが同年 9 月に出されている（EMEA/CHMP/EWP/321180/2008）。

承認後の添付文書について EU 域内での調和を意図した”Guideline on core SmPC and Package Leaflet for Radiopharmaceuticals”（EMA/CHMP/167834/2011）も出されている。一般的な医薬品の添付文書記載項目に加え、被ばく線量についての記載が詳細に求められている点が特徴的である。マルチドーズ／ユニットドーズの区別の記載、PET センタ

一内での品質保証の記載、なども求められているが、企業からのデリバリ、院内での製造、企業から購入した製品の院内での分注による使用などの実態は今後の調査課題である。個別の放射性医薬品の添付文書記載項目のガイダンスも作成されており、PET 医薬品の中で既に最終化しているのは Fludeoxyglucose (^{18}F)のみであるが、2013年の work plan として、fluorodopa (^{18}F)、sodium fluoride (^{18}F)が挙げられている。

②欧州核医学会の基準

欧州核医学会 (European Association of Nuclear Medicine : EANM) では、2007年に”Good Radiopharmacy Practice (cGRPP)”と称する製造に関するガイドライン (EANM Radiopharmacy Committee. Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practice (cGRPP) in the Preparation of Radiopharmaceuticals. version 2 March 2007.)、2008年には”The Radiopharmacy : A Technologist’s Guide”と称するわかりやすい写真・図表入りのガイドブックを出している。

また、2008年に既存の規制を整理し解説する論文 (Verbruggen A, et al. Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 ; 35 (11) : 2144-51.) を発表している。

後者の2008年論文では、EU では放射性医薬品に特有の承認要件があるが、承認外で使用される場合も多いこと、GMP 製造の許可を取得した企業が製造する場合と医療機関で製造する場合があるがいずれも小規模な製造単位であり、それに適合した承認様式の

必要性に着目している。このため、学会で作成したGRPP 及び「薬事査察協議会薬事査察スキーム」(PIC/S) の発行したPIC/S 査察ガイドラインが小規模製造の信頼性担保に重要な役割を果たすと述べている。

また、同論文には放射性医薬品の製造基準の概要が記載され、さらに詳細には、承認医薬品については欧州薬局方 (European Pharmacopoeia : EP)、承認・未承認に限らず学会によるGRPP を参照するよう促している。未承認放射性医薬品の臨床試験における使用については、国によっては臨床試験の実施申請が必要とされない場合もあることを述べている。

③被ばく線量評価

欧州核医学会 (EANM) による上述の2008年の論文では、被ばく線量評価について、米国核医学会によるMIRD法 (MIRDはこの方法を提案した米国核医学会Medical Internal Radiation Dose Committee の略) の線量計算方法に言及し、「国際放射線防護委員会」(ICRP : International Commission on Radiological Protection) による1993年の Publication 62 (生物医学研究ボランティアの放射線防護) における線量拘束値、リスク・ベネフィット評価の考え方を解説している。2011年度報告で述べた米国のRDRCの枠組みを定める連邦行政規則における被ばく線量制限 (この枠組みで探索研究を実施できる線量の制限であり、これを超える場合にはFDAに申請する) と比較すると、線量に対するリスクをより高く見積もっていることになる (詳細は2011年度報告を参照)。

④フランスの状況

フランスにおける規制対応の情報が断片的に得られたので記載する。フランスでは、米国と同様に、医師による個別の患者の診断上の必要性に応じた容量で PET 医薬品を供給できる体制が望まれたことから、米国のように製造販売業に加えて薬局の許可を取得する形態ではなく、医薬品の製造販売業の規制の改正または運用によって、同様に医師の指示に応じた容量での出荷が可能となる方向で検討されている。本件については、韓国と合わせて今後の調査でより確実な情報を入手したい。

5. 今後の調査・日本での枠組みづくりに必要な論点

以上のような海外調査結果、他の分担研究による学会基準の作成・運用状況を踏まえ、研究班内での議論・検討を経て、今後の調査、日本における枠組みづくりに必要な論点の抽出を行った。以下は論点として記載するが、今後、本研究班の活動の成果として作成された基準や、薬剤製造・撮像の監査体制を鑑み、また海外調査もさらに拡充した上、検討していきたい。

①医療機器としての合成装置承認と学会基準

(1) 合成装置を医療機器として承認する場合に、合成を行う医療機関における製造プロセスの信頼性保証は、現在の日本の薬事法の体系では難しい面がある。米国で、PET 医薬品に特化した CGMP (PET-CGMP) が企業・医療機関を問わず適用され、FDA 査察を経て承認を取得した医療・研究機関も出てきていること、韓国では医療機関であっても薬事法上の GMP が適用され米国同様に近隣へのデ

リバリが可能になっていること等を踏まえると、日本においては、医療機関内の合成に薬事法の GMP 省令を適用することは制度上も難しいことから、今後の新たな合成装置の機器承認には、日本核医学会による薬剤製造基準（教育プログラム、監査・認証を伴う。以下、「学会 GMP」という。）および、個別の医薬品各条の遵守を義務づけることが適切ではないかと考えられる。学会 GMP は「臨床研究」に適用するものとして作成され、他の分担研究により試行も重ね、監査システムも含め理事会承認を得たものであるが、その内容は米国における一般診療用の PET-CGMP と日本における治験薬 GMP を包含するものであるため、基準適合性の水準が高ければ、承認合成装置を用いた一般診療のための院内製造の基準として適切であると考えられる。

(2) 義務づけの方法は、(i) PET 医薬品用合成装置全般に対する厚生労働省通知とする、(ii) 個別の医薬品の申請資料・審査報告書、添付文書等に記載する、(iii) 規制的文書による義務付とはせずに学会勧告による自主基準として運用し拡充する、など様々な形が考えられるが、今後の学会基準の運用状況をみて検討したい。

(3) 医療機器としての承認取得を目指す先進医療・治験においても、学会基準の遵守を義務づけることが適切であり、今後、治験、先進医療、多施設共同研究などを学会として支援する活動の中で、基準適合性の水準や監査の運用、個別薬剤の規格の設定のあり方などを検討していくことが望まれる。

(4) 既に承認取得している医療機器については、既に広がっている一般診療を阻害することは適切でないため、遡って適用すること

は推奨されないが、今後、診療のレベルアップのため医療機関が自主的に学会基準に則した体制で薬剤製造を行う方向性へと基準が普及することが望まれる。

②承認合成装置を用いて製造される PET 薬剤の他機関への譲渡と学会基準

(1) 承認合成装置を用いて製造される PET 薬剤を医療・研究機関から他機関へ譲渡できるか、という論点は度々議論されたが、結論は出ていない。米国や韓国の状況を鑑み、また日本において今後新たな合成装置が承認されていく状況においてサイクロトロンを整備して PET 薬剤を院内において製造できる医療・研究機関は限られていることから、承認合成装置を用いて製造される PET 薬剤を、学会基準をより厳格に運用することで、限られた範囲の近隣の医療機関へ譲渡できる体制を整備していく方向性は、検討に値する。

(2) 医療機関に対して薬事法上の製造販売承認を与えることは日本の制度上難しいが、非商業的な研究機関の場合は可能か、あるいは医療機関どうしであれば院内製剤の延長とみなせるか、などの論点が、体制整備の状況を踏まえつつ検討されることが望まれる。この場合に、監査を行う主体については、薬事法上の製造販売承認が厚生労働省より与えられる機関に対しては医薬品医療機器総合機構（PMDA）が査察を行うことになり、医療機関どうしの院内製剤の延長とみなす場合には学会が主体となって監査を行うことが、法令解釈上は適切と考えられるが、運用については十分な検討が必要である。PMDA と学会が連携して査察または監査を行うといった体制も今後検討に値する。

③合成装置承認と医薬品承認の関係

(1) 上述の検討課題の延長として、企業が承認合成装置を用いて製造販売を行う場合の規制のあり方という問題が浮かび上がる。これまでは、PET 薬剤を医薬品として製造販売する限りは、用いる合成装置の承認・未承認は問わず、製造工程全体に薬事法上の GMP が適用されてきた。今後、新たな合成装置が承認されていく中で、医療機関において承認合成装置を用いるのと同じ条件で企業が使用する場合には、より大量に生産することに対する品質保証を加える必要性はあるが、従来の薬事法上の GMP を、学会 GMP を参照しつつ PET 医薬品特有の状況を勘案して運用するような方向性も望まれる。学会 GMP の考え方を踏まえ、厚生労働省によって PET 特有の GMP 運用通知（またはガイダンス）が作成されることも望ましい方向性である。

(2) 合成装置の医療機器承認にあたっては、医薬品の場合と同様の有効性・安全性についてのデータが求められることから、合成装置承認が取得された場合に、これを用いて製造される PET 薬剤の医薬品としての承認申請に対しては、承認条件となった使用方法を変更しない限りにおいては、追加的な臨床試験データは必要ないと考えられる。

(3) 欧米諸国や韓国では、薬事法上の承認を得た PET 薬剤が、バルクやマルチドーズと称するような状態による出荷、個別の患者への投与を目的とした医師の指示に基づく出荷や投与量調整が可能になっているが、日本は院内製剤の場合には可能であるが、医薬品として企業が供給する場合には難しいという実情がある。この点も、医薬品としての

出荷・供給のあり方を今後検討していく必要がある。

(4) PET 薬剤については、合成装置製造企業、医薬品販売企業、医療機関が連携して開発・供給する体制が必要であることから、臨床試験の実施や申請手続きの責任と費用の負担が公平に配分され、有害事象発生時における責任関係（報告責任、補償・賠償責任等）も明確にされるような連携体制を、今後構築していく必要がある。

(5) 合成装置製造企業、医薬品販売企業、医療機関が連携して多国籍臨床試験を行っていく場合に、日本以外では「医療機器」として扱っていることによる齟齬が生じないシステムを構築していく必要がある。特に米国では、IND の情報、DMF (drug master file) の情報を、IND や NDA の申請者とは別の連携する機関が保有し cross reference 方式で開発・供給を進めていく体制があるので、日本において、合成装置を医療機器と位置づけで開発・供給を進める場合にも、IND 情報、DMF 情報に類する合成装置に付随する情報を cross reference 方式で扱えるスキームを明確化していく必要がある。

(6) 日本では、医薬品として市場に供給する際に全国あまねく供給できる体制（「均てん化」）が求められてきた。法令上は薬事法ではなく健康保険法上の考え方によるものであるが、医療機器の場合には比較的これが求められない傾向にある。これを理由に、PET 薬剤の開発・承認を医薬品と医療機器のいずれで進めるかという検討がなされるのは本筋でなく、全国に広く供給する体制の要・不要は、PET 薬剤の種類、患者にとってのニーズによって検討されるべきであろう。今後新たに承認される PET 薬剤についても、

医薬品としての販売体制、医療機器としての院内製造体制、それぞれの枠組みを合わせて全国供給が可能になるケースもあると予想され、関係企業・医療機関のロジスティックな観点も含めた連携体制が望まれる。

④合成装置承認に関わるその他の論点

(1) 承認機器を用いた PET 検査の保険診療化は、本研究の直接課題ではないが、薬事の機器の点数ではなく従来どおりの検査点数とすることが望ましい。施設基準に、学会による専門職認定、教育研修、撮像認証等も加えていくことが考えられる。

(2) 合成装置の医療機器としての承認は、保険診療が望まれる段階以前に、研究用であっても、一定の信頼性について行政が認めた形で企業が研究機関に販売し、臨床研究に用いてエビデンスを蓄積していくような承認形態を望む意見が本研究班会議において度々述べられた。この点については、厚生労働省における「臨床研究・治験活性化 5 年計画 2012 アクションプラン」の中に米国の「investigational device exemption: IDE 制度」（研究用の限定的な使用について例外的に FDA が承認し販売が可能になる制度）の導入が目標に掲げられているが、この制度を試験的に適用することも適切ではないかと考えられる。

(3) 合成装置に使用するソフトウェアの課題は他の分担報告で検討されたが、ソフトウェアの単体承認が必要であること、多目的合成装置におけるソフトウェアの扱いについて検討が必要であることが明らかになった。

⑤非臨床安全性試験

(1) 学会で作成した非臨床安全性基準は、

新規の合成装置を初めて当該施設で使用して臨床研究を行うことを想定したものであり、日本において診断薬として PET 医薬品を開発する場合を想定した厚生労働省通知「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 24 年 6 月 11 日 薬食審査発 0611 台 2 号) や、米国における非臨床安全性試験に関するガイダンスと、基本的な考え方は共通だが、細部に異なる点がある。同じ合成装置を用いるのでも、当該施設で初めて使用する際に、合成装置の仕様や薬剤の規格等が確定しておらず承認も取得していない状態で「臨床研究」として実施するのであれば、施設内での初めての実施の際に基準に沿った安全性試験が必要である。

(2) 合成装置を医療機器とみなして承認取得をめざし治験や先進医療を進めていく場合には、多施設臨床試験の場合などは特に、信頼性の高い実施方法で行った安全性試験を 1 度行えば、合成装置の使用方法を変更しない限り、研究グループ内で安全性試験の情報を共有し、機関ごとに繰り返さないでよいと考えられる。

(3) 「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」に従い医薬品として開発する際の非臨床安全性試験と、合成装置を医療機器として開発する場合の非臨床案税制試験の基準とのすり合わせは、米国 FDA のガイドライン運用状況も鑑みつつ、今後検討していくべき課題である。

⑥被ばく線量評価

被ばく線量評価については、2011 年度報告において、米国の法令、ICRP (国際放射線防護委員会)、IAEA (国際原子力機関) の、生物医学研究ボランティアの放射線防護に

関する考え方を整理した。臨床研究における放射線防護については、現在までに特に問題となるような事例は見出されていないが、国際的な考え方の理解、IAEA の要請に対する日本の対応などが十分であるとは言い難い状況であるため、今後、核医学会が主体となり啓発を進める必要性もあると思われる。

⑦撮像認証・臨床評価基準

(1) 撮像認証のスキームは他の分担研究により明確化され、理事会承認を得て稼働しつつある。先進医療や多施設共同臨床研究を中心に着手しているところである。保険診療との関係では、合成装置の医療機器承認と関連づけるのは理論的にはあまり適さず、撮像機器と関連づけるか、あるいは PET 検査の保険診療化における施設要件の中に含んでいくか、など様々に検討されているところである。

(2) 臨床評価基準については、先進医療における臨床研究プロトコル作成において参照されるなどの形で活用されつつある。米国 FDA ガイダンス(詳細は 2011 年度報告参照)をもとにしたものであり、「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 24 年 6 月 11 日 薬食審査発 0611 台 2 号)においても同じ FDA ガイダンスを参考にしていることから、各基準間の矛盾や齟齬は今のところ見出されていない。FDA ガイダンスは新規のイメージング医薬品を初期段階から開発していく場合を想定しているので、既によく知られた PET 医薬品の海外・国内データを申請資料に含む際に追加的に実施する国内試験の実施においては、同ガイダンスで必要とされる試験データの一部のみを国内試験で実施する、などの運用が必要

であろう。

⑧多施設共同・国際臨床試験の推進

(1) 多施設共同臨床試験については、国内の他の研究事業とも連携し、学会が支援する体制を構築してきた。今後、PET 医薬品または合成装置として承認取得に至るプロセス、また研究・開発段階から一般診療へと普及・適正化を図る中で、学会が企業、行政と連携して支援する体制が確立されていくことが望まれる。

(2) 国際共同臨床試験については、現在米国 SNMMI のみならず欧州核医学会とも連携を図っており、情報共有を進めている。今後さらに連携を図り、PET を用いた国際共同臨床試験に参加する機会を得ていくことが望まれる。

(3) 国際連携においては海外規制当局との情報共有、連携が欠かせない。2011 年度、2012 年度の本研究活動によって、米国 FDA、SNMMI、NCI、ICANL、海外の関連企業との情報共有のネットワークは築かれたので、今後さらに、規制関連情報の相互理解、必要に応じてハーモナイゼーションを進めてゆくことが望まれる。

⑨学会による支援体制の強化・拡充

(1) 学会による臨床研究、先進医療、治験、承認取得およびその後の診療の適正化に向けた支援体制は、上述のような基準作成、薬剤製造および撮像の認証制度の構築により明確化してきたところであるが、今後さらに定着、拡充に向けて努力を重ねる必要がある。

(2) 米国 SNMMI や欧州、アジア諸国との連携をもとに、日本核医学会として国際共同臨床試験ネットワークを構築していくこと

も大きな課題である。SNMMI の CTN の方式に倣い、日本核医学会がバイオマーカーの治験届を出し複数の治療薬企業と協力して治験を進めていく、また学会が新薬承認申請を行い製造、あるいは供給を行う事業体との契約に基づき、cross reference のシステムを活用して治験の推進や一般診療の拡充を進めていく体制も構築する方向で努力したい。

(3) これらの学会が支援する活動を通じて、薬事法下で PET 医薬品の製造の信頼性を保証する場合の GMP のあり方を、FDA の PET-CGMP の今後の運用、医療機器として診療に用いる場合の学会 GMP の運用などを見合わせながら、行政と学会が連携しガイダンス作成、また協力関係のもとに運用していく体制の構築が望まれる。

(4) さらに、コンパニオン診断薬、医療機器承認の場合のジェネリック承認や海外承認・国内未承認製品のブリッジングのあり方、治療薬治験のバイオマーカーとして使用する場合の考え方、バイオ製品、再生医療に伴うイメージングなど、様々な個別課題について学会が主導しガイダンスを作成していく活動も必要である。

(5) 以上のような学会による PET 医薬品の研究・開発、一般診療化に向けた支援活動を総じて、学会版 GCP としてプロトコル作成支援や各種ガイダンスの運用方法、得られる結果の評価から承認申請に導く手法なども含めて、総合的な支援の道筋を示す文書を作成できることが望ましい。また、関連企業、行政、海外の関係者との連携体制を構築・発展させ、PET 検査の適正な普及に向けたコンソーシアムを形成することを今後も目標としたい。

D. 考察

2012年度は、米国を中心とし、韓国、中国、欧州についてのPET医薬品規制、承認審査、研究開発、一般診療のあり方について多くの情報が得られた。多くの情報について根拠となる規制文書や実態を示す根拠文書を得ているが、伝聞のみの情報も本報告には含んでいる。また、調査項目も国によって得られた情報の種類が異なり、体系的でない部分も含まれる。今後さらに調査を進展され、各国の規制状況を踏まえ、日本における体制整備を着実に進めていくことが望まれる。

E. 結論

米国、欧州、韓国などの規制状況を調査したところ、合成装置を医療機器として承認する制度を持つ国は日本以外には現在までに見出されていない。米国ではPET特有の規制が長年にわたる議論・検討を経て実際に施行され、様々な困難を含みつつも着実に定着しつつある。今後、国際的な状況の進展を踏まえ、日本における合成装置承認の仕組みを活かしつつ、医薬品としての承認スキームと齟齬のないよう、また国際共同開発においても齟齬のないよう、学会の基準や監査体制、支援体制を拡充し、PET検査に特有の合成装置および医薬品の信頼性保証の枠組みを構築し、産官学のコンソーシアムを構築していくことを目標としたい。

F. 健康危害情報

なし

G. 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・ドリームワールドーそれは日本にも出現するか?. FDAの正体ーポスト・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)

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
【ガイドライン作成】

研究分担者 栗原宏明 国立がん研究センター中央病院 放射線診断科 医員
研究分担者 細野 眞 近畿大学高度先端医療センター 核医学 教授

研究要旨

平成23年度には院内製造PET薬剤を「臨床研究」として用いる際の、薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成し公表した。今年度はパブリックコメントや関連する学会員からの意見を反映し、本ガイドラインに追補文書を作成、公表した。

A. 研究目的

PET薬剤の特性に着目した適切な管理体制や技術評価方法を考慮した薬剤製造、非臨床安全性、臨床評価の基準をガイドラインとして作成することで、PET診療技術の向上とPETの臨床研究を支援・促進することを目的とする。

B. 研究方法

平成23年度に公表した薬剤製造基準、非臨床安全性基準、臨床評価基準に対するパブリックコメントや関連する学会員からの意見を募集、検討し、必要に応じて本ガイドラインに追補を行った。

本ガイドラインに則って臨床評価を行う際に必要となる制度等を考察し、PETイメージングにおける撮像法の標準化、撮像データの品質管理、撮像施設認証、さらに、臨床試験データの信頼性確保のための「モニタリングと監査」と呼ばれる仕組みについて検討した。

（倫理面へ配慮）該当しない。

C. 研究結果

1. 薬剤製造基準

本ガイドラインの薬剤製造基準に沿ったC-11メチオニンの製造・品質管理基準の案を作成した。作業チームを結成し、C-11メチオニンの製造・品質管理基準の提案を行った。

2. 非臨床安全性基準

試験データの信頼性保証の仕組みを設けることを推奨した。

3. 臨床評価基準

本基準に則って臨床評価を行う場合に重要となる事項を検討した。

①PETイメージングにおける撮像法の標準化と撮像データの品質管理

②臨床試験データの信頼性確保

4. ガイドラインの追補の公表

本ガイドラインを補うために以下の文書を日本核医学会ホームページ上に公表した。

・「分子イメージング臨床研究のためのPET薬剤についての基準 他」平成24年8月7日

<http://www.jsnm.org/guideline/molecule/11-12-13>

引き続き、ガイドライン等の整備とともに関連する学会等と協力して、担当技術者の育成と技術向上のための教育プログラムを実施し、核医学研究者の臨床研究を支援・促進する。

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

なし（ガイドライン等の今日表に含む）

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

【現在のPET製剤合成装置承認における審査項目に関する企業アンケート報告】

研究協力者 岡 卓志 つくば画像検査センター副センター長
／前横浜市立大学医学部放射線医学 助教

研究要旨

昨年度は、本邦および主として米国におけるPET製剤合成装置についての状況調査を行った。その結果、本邦と欧米諸国とでは、薬剤の承認と装置の承認における関連付けにおいて大きく相違していることが確認された。今年度は、これらの相違点について本邦においてPET製剤合成装置を販売している企業に聞き取りおよびアンケート調査を行い、その実態の詳細を把握するとともに、承認等に必要とした期間やコストとともに、企業側が今後の展開において望んでいる点等を取りまとめた。

A. 研究目的

本分担研究では、本邦ならびに諸外国におけるPET薬剤の承認と合成機器の承認における関連付けにおける相違を確認し、現在の本邦におけるPET製剤合成装置承認における審査項目に関して企業アンケートを行い、我が国におけるPET製剤ならびに合成装置の承認に必要とされた時間とコスト等についてとりまとめ、今後の方針立案の一助とすることを目的とする。

B. 研究方法

昨年度の調査研究の結果、本邦と欧米におけるPET薬剤承認と合成装置承認の関係性において状況が大きく異なっていることが判明しており、本邦におけるPET薬剤合成装置の承認に要する時間とコスト、また具体的な承認のための要件等について、本邦においてPET薬剤合成装置を販売する企業の担当者に、直接対面しての聞き取り調査ならびにアンケート調査にて情報入手し、その結果をとりまとめた。

C. 研究結果と考察

聞き取りおよびアンケート調査の結果、合成装置の申請準備から承認にいたるまでの期間およびコストについては、申請時期等により大きな隔たりがあるものの、ある程度以上企業にとって負担となる可能性のあるだけの期間とコストが実際にかけられていることが判明した。また、今後のデバイスラグの解消のためにも、企業側からの軽減化可能な項目に関する意見のある程度得ることができた。（別紙参照）

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

調査課題：

「PET 薬剤合成装置の申請時に企業側が実施している試験について」

1. 基本情報

調査時期： 予備調査実施期間 平成 24 年 4 月～平成 24 年 12 月
 本調査実施期間 平成 24 年 12 月～平成 25 年 1 月
 調査対象： PET 薬剤の合成装置について薬事申請を行った経験のある企業 6 社
 調査方法： 面接聞き取り、電話聞き取り（確認が必要な時のみ追加して実施）
 メールにてのアンケート調査
 回答率： 83.3%（6 社中 5 社から回答を得た）

2. アンケート調査項目は下記のとおりである。

調査項目

1. 合成装置等の薬事申請を行うにあたってどのような項目があるのか
2. どれくらいの期間とコストがかかるのか
3. もしも変更するならばどのような点が企業としては望ましいのか

3. PET 製剤合成装置について

薬事申請が行われた PET 薬剤合成装置は、下記のように分けられる。

- a) FDG 合成装置
- b) アンモニア合成装置
- c) O-gas 合成装置
- 項目①、②、④等については国際的な規格が存在しており、US 版、EU 版等がある。日本も整合性を検証した上で採用しているようである。
- FDG 合成装置において、回答企業のうちの 1 社は、そのほぼ全てを海外での実施 data および海外の自社サイトで実施した data を用いて認証を得ている。
- 別の 1 社は、自社が製造する装置ではなく、海外企業から購入して国内導入を行ったのみなので、全ての項目において海外での実施 data を用いて認証を得ている。
- 今回回答を得られなかった企業の製品については、国際規格で定められた条項についてはそのまま海外 data を用いているが、他の薬剤等についての data は国内サイトで実施したものであることが判明している。

4. どのような項目があるのか/項目名称一覧：FDG

1. 電気的安全性試験
2. 電磁両立性試験

3. 接液薬品の生物学的安全性試験
 4. 機械的安全性試験
 5. 装置の性能（合成された薬剤の品質）に関する試験
 6. ・バッチあたりの容量
 7. ・比放射能
 8. ・半減期
 9. ・性状
 10. ・粒子の有無
 11. ・エンドトキシン試験
 12. ・無菌試験
 13. ・pH
 14. ・確認試験
 15. ・放射性異核種・放射化学的純度
 16. ・エタノール
 17. ・アセトニトリル
 18. ・アルミニウムイオン
 19. ・CLDG
 20. ・Kryptofix222
 21. 薬剤試験におけるエンドトキシン試験の妥当性の評価のための試験
 22. 薬剤試験におけるシグナルの適用評価の妥当性の評価試験
 23. 安定性試験
 24. 機器の使用法を裏付ける試験
5. アンモニア合成装置/O-gas 合成装置
- a) アンモニア合成装置
 - i. FDG 合成装置と項目はほぼ同じであるが、先行する 1 社が承認されてから後発医療機器として他の 1 社が追いかけた。そのため、認証までの期間が大きく異なっているが内容は同等であった。
 - b) O-gas 合成装置
 - i. PET 薬剤として最も古くから保険適用を受けている薬剤であるが、その性質上、合成装置として独立している system ではないため、FDG やアンモニアとは趣を異にしている。
 - c) 回答企業のうちの 1 社は、新たな装置としての認証を得ているが、その試験項目等は、他の提供している各社共通ではないようである。
6. 期間はどれくらいかかるのか

- a) FDG 合成装置についての各社の回答を示す

	A社	B社	C社	D社
準備開始 ～申請	6ヶ月	24ヶ月	35ヶ月	6ヶ月
申請提出 ～承認	39ヶ月	27ヶ月	12ヶ月	18ヶ月
備考	旧法下および みなし期間に実施	同社先行機種あり 同等品ではないの で新規	同社先行機種あり 同等品ではないので 新規 海外data使用	導入品により海外 dataを全て使用

- b) ※回答を得られなかった 1 社は 2 回にわたり申請を行なっているが、1 回目の承認には 4-5 年の時間がかかっている。理由は海外からの必要 data の入手に手間取ったためと聞いている。

7. 費用はどれくらいかかるのか

- a) 各社からの回答を記す

	A社	B社	C社	D社
費用計	1300万円	190万円+α	不明	回答なし
備考	旧法下で国内実施	一部不明の項目あり	海外実施のため不明	導入品のため回答なし

- b) 機器 1 台分の損耗等が生じた場合は、その金額も含めて提示して欲しいと依頼したが、各社での経理上の処理が異なっているのか、今回の概略アンケートでは実際の金額を正確に反映してはいないと考えられる。
- c) しかし、試験項目①電氣的安全性試験、②電磁両立性試験を実施するにあたっては、実際の試験に供される本体を含めた申請装置一式が破損する可能性が十分に有る。他の装置の際に、実際に装置一式が使用不能になったところを見たこともあり、現実的ではない条件を試験条件としてどこまで盛り込むべきなのかを再検討する必要があるのかも知れないと思われる。

8. アンモニア合成装置/O-gas 合成装置における費用

- a) 詳細な情報が不足しているが、FDG 合成装置に比べて簡易であるので、費用に関しては半分以下のようなものである。しかし、試験項目はほぼ変わらないので必要な期間については

わずかに早い含みもあるが、さらなる検討が望まれるところである。

- b) O-gas 合成装置においては、アンモニア合成装置と同様である。
- c) 追補：PET 薬剤合成装置に関連する装置群で、薬事承認を必要としているものの代表例としては、分注装置／注入装置がある。ほぼ同様の試験が要求されており、必要な期間・コスト等においても遜色がないものがある。

9. 変更可能ならばどのような点が企業としては望ましいのか

- a) ※今回のアンケートでは、文書での回答記載はなかった。しかし、これまでに行なってきた聞き取り調査等から、下記のような意見があがってきたことがある。
 - i. 事前相談、審査を含めての費用がもう少し下がらないだろうか。
 - ii. 実施する試験によっては非常にコストが高いものがあるので、何とか条件の適正化がはかれないだろうか。
 - iii. 海外 data で充当する際に、日本語／英語の問題は何とかならないだろうか。
 - iv. 全体的なやり取りを含めての時間の短縮化ができないだろうか。
 - v. 海外との共通化をはかれないだろうか。
 - vi. 装置の薬事と薬品の薬事を何らかの形でうまくすみわけられないだろうか

以上

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤健吾	EBMツールとしての脳SPECT/PETの役割 ②認知症 (J COSMIC	西村恒彦	第3版 最新脳SPECT/PETの臨床	メジカルビュー社	東京	2012	p181-185
栗原千絵子	レギュラトリーサイエンスの社会学	斉尾武郎	FDAの正体	篠原出版新社	東京	2012	あとがき

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
本田憲業、他	核医学画像診断における非DICOM画像のDICOM化による統合	臨床核医学	46(2)	21-22	2013
伊藤健吾、他	アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線	PETジャーナル	19	16-18	2012
伊藤健吾、他	形態MRI, 脳血流SPECTおよび糖代謝FDG-PET アルツハイマー	老年精神医学雑誌	24	155-162	2013