

201235080B

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

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

平成23年度～24年度 **総合** 研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

(横浜市立大学大学院医学研究科 教授)

平成25(2013)年 5月

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

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

平成23年度～24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井上 登美夫

平成25（2013）年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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 井上登美夫	----- 1
--	---------

### II. 分担研究報告

1. 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 【分担研究者 齊尾千絵子】	----- 27
2. 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 【分担研究者 伊藤健吾】	----- 55
3. PET検査における標準化と撮像施設認証 【分担研究者 千田道雄】	----- 61
4. 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 【分担研究者 久下祐司】	----- 66
5. PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応 【分担研究者 藤林泰久】	----- 70
6. PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査 【分担研究者 木村裕一】	----- 73
7. 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 【分担研究者 脇厚生】	----- 77
8. ガイドライン作成 【分担研究者 栗原宏明、細野眞】	----- 81
9. 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 【分担研究者 本田憲業】	----- 85

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

### IV. 研究成果の刊行物・別冊・資料

資料1 日本核医学会「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」他

資料2 平成23年度 国内調査結果

# I. 総合研究報告書

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

研究代表者 井上 登美夫 横浜市立大学大学院医学研究科 教授

### 研究要旨

PET検査（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）は投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態を可視化し観察することができる有用な検査であるが、我が国においては、PET薬剤の合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保するという独自の制度となっているため、新規のPET薬剤を臨床現場に導入する際にこの制度がもたらすさまざまな問題について指摘がなされている状況である。このような問題を改善するために、平成23年度にはPET薬剤合成装置を用いて院内製造されたPET薬剤による核医学診断技術の規制体系や臨床応用について広く国外の状況調査を行い、薬事法上考慮すべき点等について抽出して整理した。また、関連する学会と協調して議論を進め、日本版PET薬剤製造基準とそれに関連する基準を作成し、関連する学会員からのパブリックコメントを集めた。平成24年度には、このような基準を広め、技術水準を向上させるための有用な制度として教育プログラムや監査、認定制度などの試験的な導入を試みた。このような制度を国内で実施するために必要な要件について検討を行った。

本研究による調査結果では、院内PET薬剤製造の規制体制は、米国がPET特有のcGMP製造基準を中心とした制度であり、他の諸外国も類似の制度であるのに対し、我が国はPET薬剤合成装置を医療機器として承認することで、診療上の安全性を担保する体制となっていることが確認された。現状の我が国の体制は、サイクロトロン保有施設の多い我が国において、効率的な体制であり、今後も規制体制の基本的な骨格として維持すべきであると考えられる。しかしながら、今後開発される新たな院内合成PET薬剤においては、米国をはじめとする国際的な動向を配慮して安全性を担保することも必要である。今回院内製造PET薬剤の規制に関する国際的動向を視野に入れて作成した学会ガイドラインやPET薬剤製造施設認証・PET撮像施設認証、施設監査などの体制を活用し、現状の制度と合わせてより安全かつ合理的な院内製造PET薬剤に関わる薬事行政を運用されることを提言する。

本田憲業・埼玉医科大学総合医療センター画像診断・核医学科・教授

伊藤健吾・国立長寿医療研究センター・放射線医学・放射線診療部長

千田道雄・先端医療振興財団・PET核医学・映像診療科部長

久下裕司・北海道大学アイソトープ総合センター・教授

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・センター長

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・室長

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・主任技術員

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

栗原宏明・国立がん研究センター中央病院・医員

細野眞・近畿大学高度先端総合医療センター・教授

## A. 研究目的

PET検査(Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法)は臨床現場で実用化されている唯一の分子イメージング技術であり、投与したPET薬剤の生体内分布や挙動、代謝状態やメカニズムを可視化し観察することができる。こうした利点がある一方、短半減期放射性物質であることや投与量がマイクロドーズ用量であるといった、PET薬剤の特性を考慮した適切な製

造管理体制や評価の枠組みが無いことにより、不必要に副作用などのリスクが懸念されたり、研究段階から日常診療へと組み込まれる道筋が不明瞭であったり、有効性の不確実な未承認PET薬剤が不用意に広がるのが懸念されてもいる。

こうした認識に基づき、欧米においては、cGMP (Current Good Manufacturing Practice)等のPET薬剤の特性に着目した薬剤製造基準を策定し、各PET薬剤合成ごとに施設全体のプロセスを承認し管理することによりPET薬剤の品質を担保している。一方、我が国におけるPET薬剤の製造に関しては、合成装置に対し薬事承認をとることによりPET薬剤の品質を担保する扱いになっている。この日本独自の方式により多くのPET施設において保険診療導入が可能となり、PET診療の普及に大きく貢献してきた。しかしながら、新たなPET薬剤合成装置の薬事承認を行う際は、元来販売台数が少ないので、コストの観点から合成装置の製造企業は治験に積極的でなく、メチオニンなど医療ニーズの高い新規PET薬剤の早期導入においても、合成装置の薬事承認に関連してさまざまな問題が指摘されている状況である。

本研究では、

1. 院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の規制体系やイメージング技術の標準化を含めた臨床応用について、国内外広く状況調査を行

うこと

2. 我が国における院内PET薬剤製造の技術水準を向上させるため、PET薬剤の特性を考慮した日本版PET薬剤製造基準(日本版cGMP)、非臨床安全性基準、臨床評価ガイドライン、個別薬剤製造基準を作成すること
3. 関連する学会と連携して日本版cGMPの教育プログラム充実や日本版cGMP監査、認定制度の導入など、技術水準向上のために有効な制度の提案をすること
4. 保険診療としてのPET薬剤を臨床現場に迅速かつ安全に導入するために、薬事法上考慮すべき点等について洗い出し、今後のPET合成装置の円滑な導入に資すること

を目的とする。

また、関連する学会と連携して日本版cGMPの教育プログラムを実施かつ充実させ、日本版cGMPに則した監査、認定制度の導入など、技術水準向上のために有効な制度を試験的に実施し、今後国内で実施するために必要な体制の構築を準備する。

## B. 研究方法

本研究においては、諸外国の状況調査と論点整理、院内製造PET薬剤に関する基準案の熟成(PET薬剤合成基準、PET薬剤の非臨床安全性基準、PET薬剤の臨床評価

基準)、イメージングの品質管理・標準化案など技術水準向上のために有効な制度の試験的運用、に主眼を置き、下記の分担研究体制で、日本核医学会分子イメージング戦略会議の活動と連動する形で調査・検討を進めた。

1. 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【分担研究者 齊尾千絵子】
2. 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【分担研究者 伊藤健吾】
3. PET検査における標準化と撮像施設認証【分担研究者 千田道雄】
4. 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【分担研究者 久下祐司】
5. PET薬剤製造並びに撮像に関する標準化対応【分担研究者 藤林泰久】
6. PET画像品質の確保と保証に関する検討と海外動向調査【分担研究者 木村裕一】
7. 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【分担研究者 脇厚生】
8. ガイドライン作成【分担研究者 栗原宏明、細野眞】
9. 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【分担研究者 本田

## 憲業】

研究過程にて得られた知見や成果を踏まえ、院内製造PET薬剤の合成装置を利用した核医学検査に関わる制度として、日本版cGMPの教育プログラムを日本核医学会分子イメージング戦略会議および放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターと連携して実施した。また、日本版学会cGMPに則した監査、認定制度を試験的に導入した。

2か年を通じた研究成果を踏まえ、班会議での議論・意見交換を基盤として、院内製造PET薬剤の合成装置を利用した核医学検査に関わる薬事行政上の問題点・課題を整理し、今後の政策提言に関して検討した。

(倫理面への配慮) 該当しない。

## C. 研究結果

### 1. PET 医薬品規制及び承認審査に関する国外調査結果

#### (1) 米国調査結果

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 社につき訪問調査を行った。

PET 薬剤の合成装置については、以下のよ

うな情報が得られた。

#### ①PET 薬剤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。

②サイクロトロンも、GMP体制の中に含まれる。

③製造販売企業が医療機関に販売することについても、追加的な上乘せ規制は無い。但し、監査体制など運用上に両者間に差異がある可能性がある。

④PET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 (DMF) 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。このため、例えば、A社がB社の合成装置を使ってPET医薬品を販売する場合に、B社の製造販売する合成装置はA社のGMP製造工程の一部とされ合成装置の薬事承認は必要とされないが、B社の合成装置に関するDMF関連の情報はA社に対してすべて開示されずB社が保有しFDAが閲覧可能となっている、という方式が可能である。

⑤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

PET 医薬品用の GMP に関しては、以下の  
ような情報が得られた。

⑥1997 年 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  
「FDA 近代法」の一部に PET 医薬品に  
関する項目が入り、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、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。

⑦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 Current Good  
Manufacturing Practice (CGMP) の項  
目に加えて、PET 医薬品用 CGMP 規則 (以  
下「PET-CGMP」) を 21 CFR 212 として  
作成し、そのガイダンスが作成された。  
この PET-CGMP 規則とガイダンスは、  
2009 年 12 月に最終化され、2011 年 12  
月 12 日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 12 日まで延長  
された。この PET 医薬品 GMP 規則の内  
容は、本研究事業の他の分担研究の成  
果物として、日本の治験薬 GMP と包含  
する形で、日本核医学会におけるガイ  
ドラインの中に取り入れられた。

⑧FDA は、上述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 : 新薬承認申請) または  
ANDA (Abbreviated NDA : 既に他の申  
請者が承認取得している医薬品につ  
いての簡略手続きによる承認申請で、  
ジェネリック申請と同様) (以下  
「NDA/ANDA」) を行い、FDA による GMP  
査察を受け、承認取得しなければなら  
ない。FDA は申請に応じて順次査察し、  
2012 年 6 月 12 日までに申請されたも  
のについては、2015 年 12 月 12 日まで  
に査察を終えて承認可否を決定する  
計画である。NDA 取得した PET 医薬品  
の製造規則として、PET-CGMP が適用さ  
れる。

⑨2012 年 6 月 12 日以降は、NDA 取得し  
ない場合には、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、各研究機関に設置されている RDRC (Radioactive Drug Research Committee: 放射性医薬品研究委員会) 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。臨床試験・探索的臨床研究として実施することが適せず、診療目的で未承認の PET 医薬品を使用する場合には、Expanded Access IND という枠組みをその規則に該当するのであれば適用できる。

⑩IND または RDRC の枠組みで実施する場合の製造規則は、USP823 が適用される。USP823 は未承認 PET 医薬品の臨床試験・臨床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、より厳格なものとなった。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の情報があった。USP823 は具体的な指示内容が 21 CFR 212 よりもはるかに少ない。

⑪GMP については、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ものである。

- 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

⑫査察については、査察官の PET-CGMP に基づく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

米国FDAはPET医薬品用GMP規則と合わせて、PET医薬品関連の規制体系を包括的に整理し、継続的な普及啓発活動を行いつつガイダンスを発出し、承認申請に向けた

行政指導を行っている。審査体制として、FDAのCDER (Center for Drug Evaluation and Research : 医薬品評価研究センター)には、Division of Medical Imaging Productsという部門があり、さらに、PETに特化してPET Working Groupが構成されている。また、FDAにおける医薬品承認審査に対応して諮問委員会が開催されるが、イメージング剤に特化したMedical Imaging Advisory Committeeがある。本研究班における2011年度の訪問調査では、PET Working Group 9人の専門官がインタビューに応じて頂いた。

新規制と関連するガイダンスは以下のようである。

- (i) 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
- (ii) 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))
- (iii) Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies (2006)
- (iv) RDRC (Radioactive Drug Research Committee) (21 CFR 361.1 (CFR: 1975 Guidance-final 2009))

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

特に (i) Developing Medical Imaging Drug and Biological Products (2004) のガイダンスに関しては、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。

その他以下の調査結果については、分担報告に詳細に報告する。

- 実際の承認取得状況
- PET 医薬品毒性試験
- RDRC の運用状況
- USP の PET 薬剤モノグラフ
- NCI の PET 医薬品開発戦略
- SNMMI の CTN (臨床試験ネットワーク)
- ACRIN の臨床試験ネットワーク
- INCAL のイメージング認証

## (2) 欧州の調査結果

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。

### ①EU 欧州医薬品庁の規制

欧州では、EU/欧州医薬品庁の規制として、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

(EMA/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 ([<sup>11</sup>C]Methyl) injection
- Oxygen (<sup>15</sup>O)
- Raclopride ([<sup>11</sup>C]Methoxy) injection
- Sodium acetate ([1-<sup>11</sup>C]Methoxy) injection
- Sodium fluoride (<sup>18</sup>F) 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

(EMA/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 センター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 ( $^{18}\text{F}$ )のみであるが、  
2013年の work plan として、fluorodopa  
( $^{18}\text{F}$ )、sodium fluoride ( $^{18}\text{F}$ )が挙げられ  
ている。

②欧州の学会基準

欧州核医学会 (European Association of  
Nuclear Medicine : EANM) が、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 Practicess (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) 韓国の調査結果

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。

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会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 ” をもとにして作成している。

NDA 取得と他機関への供給に関して、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。

薬局方収載と有効性安全性の臨床データの必要性に関して、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。

## 2. 日本における学会基準の作成

### (1) 日本版 PET 薬剤製造基準 (日本版 cGMP) の作成

日本核医学会に設置された分子イメージング戦略会議にて協議を重ね、PET 薬剤合成基準 (案)、PET 薬剤の非臨床安全性基準 (案)、PET 薬剤の臨床評価基準 (案) を公表し、関連学会員からのパブリックコメントを集約し、各基準に反映させ必要な追

補を行い、日本核医学会の理事会の承認を経たのち、学会 HP に公表した。

薬剤基準の作成は、

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の手順で、PET 薬剤製造基準案（学会製造基準）を作成した。

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。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。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。

非臨床安全性基準の作成

諸外国とわが国での一般薬の基準をもとに PET 薬剤の特性を合理的に考慮した基準を求めた。試験結果の再現性の確保と被験者の安全性の確保し、試験データの意図的な改ざんや恣意的な偏りを排除するために、試験データの信頼性保証の仕組みを設ける必要がある。また、他機関で行われた試験結果についても、他機関における信頼性保証の仕組みを確認する、あるいは査読を経た学術論文に基づく等、データの特性と重要性に応じて信頼性確保が重要である。こういった試験データの信頼性確保のための方法を検討する。

試験データの信頼性保証の仕組みとして、以下に示す仕組みを設けることを推奨した。

①試験計画書の作成と承認

計画書には試験名、作成日および改訂日、試験の目的、実施期間、被験物質、使用動物等、試験方法の概要、責任者、実施体制、記録の保存方法と保存期間を記載する。

②標準操作手順書を作成する。

### ③被験物質の記録と保管

被験物質については、製造者、入手日、ロット番号、試験検査結果の記録を作成する。

### ④使用動物、試料等の記録と保管

実験に使用した動物、試料等の入手に関する記録を保管する。

### ⑤使用機器の校正、標準化

### ⑥信頼性保証部門の設立

### ⑦報告書の作成

### ⑧データの記録と保管

### ⑨逸脱等の記録と報告

### ⑩記録の保管

実験動物を用いた毒性試験においては、毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合など、そのままでは実施困難な場合があることが指摘された。そのような場合に対応できるように、非臨床安全基準の2. 毒性試験の項目に以下の脚注を追加した。

『毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合、希釈前のいわゆる原薬を使用して毒性試験を行うこともある。原薬を使用しても毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合には、最終製剤や原薬を用いるのと同等の安全性の確認が取れる、科学的合理性が十分に説明できる別の方法を用いてもよい場合がある。例えば、最終製剤と同等の不純物プロファイルを有するコールド体を被験物質とした毒性試験を（追加で）実施するこ

と等により、非臨床的な安全性が確認できるケースもある』

## (2) 臨床評価基準の作成

臨床評価基準の作成には諸外国の画像診断薬の評価基準と整合性を取りつつPET薬剤の特性と我が国の現状を考慮した。PET薬剤の臨床開発の段階を明らかにし、臨床試験デザインを検討する際の参考となる情報を提供することを目指して作成したものである。主として「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われる臨床研究を想定しているが、本基準では、臨床開発の段階を、探索段階と検証段階とに分類し、探索段階をPhase I、IIと区分、検証段階をPhase IIIと区分している。他の施設や国外で得られたデータに基づいて、あるPhaseやプロトコルにおける特定の項目を除外することも可能とした。

本基準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。

本基準に則って臨床評価を行う場合について行った検討事項は以下の通りである。

### 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

PET (PET/CTを含む、以下同じ) のデー



タは、PETカメラの機種、投与量と待機時間、撮像時間、画像再構成などの撮像条件と、患者の体重や安静状態などによって、画質や画像上の放射能集積量が影響を受ける。カメラの機種は施設によって異なり、機器が更新されることもある。画質やコントラストが変われば診断精度も変わると考えられるので、論文に掲載されている診断精度があらゆる施設のデータにあてはまるとは限らない。したがって、PET薬剤を用いる臨床研究においては、データの収集方法を標準化し、それを品質管理によって確認する必要がある。撮像法の標準化とデータの品質管理が無ければ、多施設臨床研究や多施設治験が成り立たず、PETは医療における普遍的臨床検査法とならない。そこで、本ガイドラインに「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」を追補し、各PET撮像施設にて予め行うべきこと、プロジェクトごとに行うべきこと、多施設研究におけるデータの品質管理、さらに撮像施設認証について記載した。

#### ②臨床試験データの信頼性確保

近年、先進医療や特定の研究事業では、臨床研究においてもICH-GCP水準の体制が求められつつある。すなわち、新たな医療技術を、学術的な探索のみならず、保険併用や保険診療の枠組みの中で行うことについて行政当局の承認を得るにあたって

は、客観的に信頼性を担保できることが望ましく、このため、「モニタリングと監査」の仕組みが「臨床研究に関する倫理指針」に追加された管理体制が目指されている。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」と呼ばれる仕組みは、被験者の人権と安全性の確保、試験結果の再現性の確保について、第三者的な観点から担保するためのもので、「臨床研究に関する倫理指針」では要件とされていないが、治験に適用されるGCP省令、そのもととなった国際基準であるICH-GCPにおいて要件とされている。先進医療等はICH-GCP準拠の体制で進めることが望ましいと考えるが、これに至らない段階でも本ガイドラインにおいては、「臨床試験の信頼性確保のための考え方」として追補し、参照できるモニタリングと監査の考え方を示すこととした。

#### (4) PET薬剤製造基準としてのC-11メチオニンの製造・品質管理基準

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した。この目的を達成するため、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い、国内の施設間の相違点、及び欧米との相違点を抽出した。こ

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・品質管理基準の案を作成した。詳細については、分担研究報告書にて報告する。

#### (5) PET 薬剤製造基準妥当性検証と監査方法の検討

PET 薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造法の教育、薬剤製造基準に準拠した病院内 PET 薬剤製造施設の構築について検討・実施し、米国の関連施設実地調査結果を基に、PET 薬剤製造基準の見直しや追加等を行った。さらに PET 薬剤製造基準の準拠に関する監査方法の検討し、模擬的な監査の実施を行いその内容を検証した。

#### 教育について

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）。

#### 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について

上記の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。

#### PET 薬剤製造基準の見直し

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。

#### 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。

- ・管理監督システム（品質システム）
- ・構造設備システム
- ・製品原材料等保管システム