

- ・包装・表示システム
- ・試験検査システム
- ・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。

●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

●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

2 施設について、FDG を対象に監査を試験的に実施した。

(6) PET 画像品質の確保と保証及び撮像施設認証に関する検討

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。したがって、PET 検査を PET 施設や PET カメラに依存しない普遍的な臨床検査法として確立するには、第一に検査法の標準化が必要であり、第二に用いる PET カメラが所定の性能を発揮し当該施設にて決められたとおりの標準的な方法で検査ができることを事前に確認する（撮像施設認証）ことが必要である。さらに実際に得られたデータをチェックする（データクリーニングと QC チェック）ことも重要である。撮像施設認証においては、実際の臨床を模擬したファントム（模型）を用いて PET カメラの性能を確認するとともに、機器の点検、校正や撮像施設の管理責任体制も確認することも必要である。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。そこで、 ^{11}C -メチオニンによる脳腫瘍の PET 検査、がんの全身 FDG-PET 検査、および認知症のための脳の FDG およびアミロイド PET 検査に関して、わが国で行われてきた標準化と撮像施設認証の試みを調査し、日本核医学会と協同で PET 撮像施設認証の仕組みを構築することを図った。

本研究班では、 C-11 メチオニンの脳腫瘍診断を想定した PET カメラの性能を評価するため、以下の仕様のファントムを製作した。

ファントムの設計では、体部 PET 画像の評価を目的として既に提案され、広く使用されている NEMA IEC Body ファントムを元に、脳腫瘍の特徴上必要な修正を加えた。

NEMA NU-2 1994 に従い、ファントムの直径は 20 cm とする。

ファントムの一端には PET カメラの分解能を評価するための中空の球(以下、ホット球とする)を固定する。ホット球の内部には、ファントム内のホット球以外の部分、いわゆる背景よりも高い放射能濃度の水溶液を封入することで脳腫瘍を擬する。

5, 7.5, 10, 16, 27, 38 mm の 6 種類の直径を持つホット球がファントム内に吊り下げられている。このうち 5, 7.5, 10 mm の各ホット球は、目標とする 7.5 mm ホット球の描出能を確認するためのものである。一方 38 mm のホット球は、部分容積効果によって見かけ上低下した放射能濃度

を補正するためのいわゆるリカバリー係数を測定するためのものである。一般にリカバリー係数の測定には、想定される最小分解能の概ね 3 倍以上の直径のものが必要となり、PET カメラの分解能としては 7.5 mm を想定していることから、ホット球の最大直径を 38 mm とした。

ファントムの他端は、背景を構成する放射能溶液が満たされており、ここを使って TN 比で必要となる均一性を測定する。

ファントム試験のために全国の PET 施設を巡回することになることから、輸送に耐え得るような堅牢な構造を有する。

ホット球は全て、PET カメラのスライス上に収まる必要がある。しかし PET カメラでは、スライスを重ねた撮影を実施するが、スライスとスライスの間隙にホット球が位置すると、PET カメラの感度が過小評価される危険性があることから、全てのホット球が同一のスライス上に乗るように配置されなければならない。ファントムでは、このための調整機構を有する必要がある。

尚、ファントムの撮像ではメチオニンで使用される ^{11}C を使用すべきだが、半減期が 20 分と短いためにファントムを調製する際の放射能濃度を十分高く設定しなければならず、その結果、ファントム試験の実施者に対する被曝が懸念される。従って ^{18}F -FDG を使用する。その際は、 ^{18}F と ^{11}C の半減期の差を考慮し、実際に測定されるカウント値である、減衰を考慮したカウ

ト値が等しくなる収集時間を使用することで、 ^{18}F を用いた ^{11}C での画像評価とする。
(画像評価結果は分担報告書を参照)



図 脳腫瘍ファントムの外観

(7) 医療ニーズの高い医療機器に認定された自動合成装置の薬事承認の在り方に関する検討

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。4種類の合成装置(メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱)のうち、既承認FDG 自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目的とする第3項先進医療(高度

医療)への申請をモデルとして、将来の薬事承認の迅速化に繋がるデータを収集するための研究内容と研究実施体制を検討した。

合成装置の早期開発の可能性

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第3項先進医療((高度医療))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。

既承認FDG 自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大を目指す第3項先進医療(高度医療)の申請

平成24年10月から先進医療専門家会議及び高度医療評価会議が先進医療会議に一本化され、従前の第2項先進医療と第3項先進医療(高度医療)から、先進医療Aと先進医療Bに再分類された。既承認FDG 自動合成装置の認知症への効能・効果の拡大については、先進医療Bで扱うものとされた。

以上の整理にもとづいて、先進医療Bの申請に向けて研究実施計画書の精緻化を進めた結果、治験に準じたレベルでの研究内容および実施体制を整備できる目処が立った。今後、医薬品医療機器総合機構(PMDA)での薬事戦略相談での対面助言を経て、先進医療Bとしての正式申請を目指す。

医師主導型治験についての検討

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP 省令)の自ら治験を実施しようとする者による治験の基準を参考に、現在申請を計画している先進医療 B と医師主導型治験との差異を検討した。

その結果、ほとんどの項目について先進医療 B でも対応する予定であるが、モニタリング、監査などの人員、費用負担の大きな部分については実施の具体的について詳細な検討が必要であり、先進医療 B においては可能な範囲で簡略化されることが望ましいと考えられた。

(8) ソフトウェアの薬事行政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と考えられる。EU および米国では医療用ソフトウェアは単独でも医療機器とすでに規定され、以下の範疇に区分されている。

- ① 医療機器の構成物であるもの
- ② 医療機器の付属物であるもの
- ③ 医療用(疾病その他の状態の診断、疾病の治癒、緩和、処置、予防)を意図する、医療用の単体ソフトウェアは、その作成意図によって、医療用と非医療用に分類されている。上記③のみがソフトウェア単体申請の対象と考えられた。

我が国でも、平成 21 年厚生労働科学研究費 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 梶谷班平成 21 年

総括研究報告書、厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会薬事法等制度改正についてのとりまとめ(平成 24 年 1 月 24 日 www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001wwhr-att/2r9852000001wwmq.pdf)において、医療用ソフトウェア単体を医療機器とすることが必要であるとしている。使用者、製造者双方にソフトウェア単体承認の利点が考察された。

ソフトウェア単体医療機器の注意点として、以下が考察された。

- 実行可能な基本ソフト(OS)、必要な汎用コンピュータの仕様(CPU 性能、システムメモリ量、必要な HDD 等の容量、必要な表示装置の性能、など)が制作、販売者により指定され、この指定の元での正常な動作が保証されねばならない。
- 使用者自らが正常動作を確認するため、動作要件を指定した文書、インストール方法説明書、正常動作確認用のサンプルデータとその正常な実行結果、を製造・販売者は使用者に提供すべきである。

さらに、PET 検査に関わりのある内部被曝計算ソフトウェアは、放射性医薬品の製造販売認可に必須の情報を生成するのに役立つ。我が国での製造販売認可に必要な内部被曝データを計算するソフトウェアを規定しておくことは有用である。

D. 考察

2か年にわたる米国を中心とし、欧州・韓国などのPET医薬品規制、承認審査に関わる情報を得た。合成装置を医療機器として承認する制度は日本以外には現時点では見出されていない。米国では長年にわたる議論を産官学の間で重ね、昨年度ついにPET薬剤製造のcGMPを遵守することを新たに行政的に施行した。今後、このような海外の動向と進展を踏まえ、海外の医薬品としての承認スキームと齟齬のないように、PET検査に特有の合成装置及び医薬品の信頼性保証の枠組みを構築していく必要があると思われる。

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、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、国際的観点から基準適合性の水準が高いと考えられる。理想的には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も適切であると考えられるが、広く普及している一般保健診療の中で院内製造のFDG-PET検査にすぐに適合するのは非現実的であり、時間をかけて移行すべきである。とりあえずは、大規模国家プロジェクトレベルの臨床研究、先進医療制度、医師主導治験、新たな合成装置の薬事申請などにおいて行政的に運用上で、学会基準の順守の方向の指導することで体制の整備を図ることを提言する。

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により判断する必要がある。

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。

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。

本研究班では、撮像認証の制度についても検討した。PET 薬剤を用いる臨床研究、とくに普遍的な検査法として確立をめざす場合においては、撮像条件などの PET 検査方法（プロトコール）を標準化してどこでも同質のデータが取れるようにするとともに（標準化）、PET カメラがしかるべき性能を発揮していることと、当該施設にて決められた方法で信頼性の高い PET 検査が実施できることを事前に確認する必要がある（撮像施設認証）。また、研究開始後は得られたデータの品質をチェックする必要がある。検査法の標準化と、カメラと施設の認証およびデータの QC チェックが無ければ、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にならない。とくに、新しい PET 薬剤やその合成装置を医療に普及させる

ためのエビデンスを蓄積するためには、検査方法の標準化と施設認証およびデータの QC チェックが必要である。

画像上の「描出能」や「定量性」は、主に分解能と雑音で決まる。分解能はカメラ固有の分解能に画像再構成パラメータが加わって決定され、雑音は放射能の集積量とカメラの感度、撮像時間および画像再構成パラメータによって決定されるが、これらの関係は物理学的にも複雑で、理論的に詰め切れるものではなく、また、用いるカメラが仕様通りの固有性能を発揮しているという保証もない。そこで、ファントム（模型）に放射能溶液を封入して、実際に用いる予定の PET カメラで撮像し、描出能や定量性を評価することによって、最適な撮像条件を決め、所定の撮像条件で十分な描出能と定量性が得られることを確認し、ときには施設差を補正するデータをも得る。このように、ファントム試験は、各 PET 施設のカメラと撮像方法を直接評価できるため、きわめて有用である。本研究班では脳の撮影を想定したファントムを作成し、認証制度に十分活用できることを確認した。

撮像施設認証は PET 薬剤院内製造施設のみならず PET 薬剤をデリバリーで供給を受けている施設も対象となる。今回の海外調査において、米国の INCAL や ACRIN のような公的保険の償還と関連する画像の品質保証を認証する機関が存在することが明

らかになった。薬剤のみならず画像の品質保証についても PET 特有の特徴を配慮した認証方法・制度をさらに研究していく必要があると考える。

PET は疾患診断の検査法であると同時に治療薬の創薬支援ツールとしての役割も期待されている。グローバルな国際共同臨床試験に PET の技術が組み込まれる事例が今後増加する可能性も予想される。現在の院内製造 PET 薬剤の体制が、ドラッグラグの要因とならないようにするためにも、院内合成 PET 薬剤の製造・品質保証の在り方をグローバルな標準に準拠しておく必要があると思われる。

E. 結語

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Tateishi K, Tateishi U, Sato M, Yamanaka S, Kanno H, Murata H, Inoue T, Kawahara N. Application of ⁶²Cu-Diacetyl-Bis (N4-Methylthiosemicarbazone) PET Imaging to Predict Highly Malignant Tumor Grades and Hypoxia-Inducible Factor-1 α Expression in Patients with Glioma. AJNR Am J Neuroradiol. 2012 Jun 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22700754.
- Tateishi U, Oka T, Inoue T. Radiolabeled RGD peptides as integrin $\alpha(v)\beta3$ -targeted PET tracers. Curr Med Chem. 2012;19(20):3301-9. Review. PubMed PMID: 22664242.
- 井上登美夫：「核医学が選ばれるためには何をすべきか」月刊新医療 2012年3月号 P26-29
- 井上登美夫：「がん検診からがん治療 (PET)」医療広告特集 病院の実力 2012年10月号 P.58
- 倉田 精二(久留米大学 医学部放射線医学), 甲斐田 勇人, 石橋 正敏, 零石 一也, 立石 宇貴秀, 井上 登美夫【次世代のクリニカル PET】 NaF PET イメージングの臨床 Rad Fan(1348-3498)9 巻 11、

Page62-65(2011.09)

- 栗原千絵子. 臨床 PET 検査に関わる米国の規制に関する動向. Rad Fan. 2011 ; 9(11) : 76-9.
- 栗原千絵子, 米倉義晴. 核医学研究における被験者の被ばく防護. PET journal. 2011; (16): 39-42.
- 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)
- 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.
- 伊藤健吾, 藤原 謙. 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 Autumn(19):16-18, 2012
- 加藤隆司, 篠野健太郎, 伊藤健吾. アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法~最先端の技術を学ぶ. 映像情報 Medical 44(11): 890-895, 2012.
- 伊藤健吾, 加藤隆司. 形態 MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩. 老年精神医学雑誌, 24 : 155-162, 2013
- 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾, FDG-PET による認知症の診断 In 第 3 版 最新脳 SPECT/PET の臨床 脳機能検査法を究める. (西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京), p146-153, 201
- 伊藤健吾, EBM ツールとしての脳 SPECT/PET の役割 ②認知症 (J-COSMIC, J-ADNI など) In 第 3 版 最新脳 SPECT/PET の臨床 脳機能検査法を究める. (西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京), p181-185, 2012
- kari 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
- 本田憲業. 東日本大震災と核医学. ISOTOPE NEWS. 2010 ; 687 (7) 巻頭言
- 本田憲業. 保健医療情報分野の厚生労働省標準規格の紹介. 臨床核医学. 2011 ; 44 (6) 92-93
- 本田憲業(社団法人日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 核医学イメージング・検査技術専門委員会 委員長). 核医学検査における安全管理等に関するアンケート調査報告第 9 報-I. RADIOISOTOPES. 2011 ; 60 (7) 281-297
- 本田憲業(社団法人日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 核医学イメージング・検査技術専門委員会 委員長). 核医学検査における安全管理等に関するアンケート調査報告第 9 報-II. RADIOISOTOPES. 2011 ; 60 (8) 339-362
- 河辺哲哉, 長田久人, 新保宗史, 大野仁司, 渡部渉, 岡田武倫, 柳田ひさみ, 本戸幹人, 清水裕次, 西村敬一郎, 山野貴史, 上野周一, 高橋健夫, 本田憲業. 妊

婦急性腹症のCT. 断層映像研究会雑誌.
2011 ; 38 (2) 25-30

- 本田憲業. 放射線障害. 放射線医学 放射線医学総論. 69-75
- 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.
- Osada H, Watanabe W, Ohno H, Okada T, Yanagita H, Takahashi T, Honda N. Multidetector CT appearance of adhesion-induced small bowel obstructions: matted adhesions versus simple adhesive bands. *Jpn J Radiol* 2012;30: 706-712.
- Osada H, Ohno H, Saiga K, Watanabe W, Okada T, Honda N. Appendiceal diverticulitis: multidetector CT features. *Jpn J Radiol.* 2012;30(3):242-248.
- Hisami Yanagita, Norinari Honda, Mitsuo Nakayama, Wataru Watanabe, Yuji Shimizu, Hisato Osada, Kei Nakada, Takemichi Okada, et al. Prediction of postoperative pulmonary function: preliminary comparison of single-breath dual-energy xenon CT with three conventional methods. *Jpn J of Radiol.* Published on line, DOI 10.1007/s11604-013-0202-z
- 本田憲業、長田久人、清水裕次、奥真也、高橋健夫、新保宗史、松田恵雄、黒田裕幸、市川賢一ほか. 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, 2013;46(2), 21-22.

2. 学会発表

- 放医研「第 5 回分子イメージング研究センター シンポジウム」:PET の臨床応用に求められる標準化
- 「PET の臨床応用の標準化: 必要性和日本核医学会分子イメージング戦略会議の活動」2011/11/29・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」)
- 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)
- 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
- 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 サマナーセミナー2011 in つきじ 8 月 28 日, 東京, 2011
- 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

- 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
- 伊藤健吾 合成装置の薬事承認をめざして, 日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ, 2012年4月13日, 横浜
- 伊藤健吾, 認知症の診断と治療に役立つ脳画像, 第2回うつ病・認知症コンソーシアムシンポジウム, 12月9日, 東京
- 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25回3NH2RC研究会. 1月25日, 名古屋
- 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19回九州PET研究会, 2012年7月28日, 福岡
- 伊藤健吾, 認知症の診療における画像診断の活用～もの忘れセンターにおける画像診断と臨床研究～第16回Neurology SPECT定量研究会, 2012年11月3日, 東京
- 伊藤健吾, 話題提供1「認知症治療薬の開発におけるPETの利用について」, 第2回アルツハイマー病診断・治療薬創出に向けた革新的探索系構築に関する研究会, 2012年11月28日, 大府
- 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 $[^{18}\text{F}]$ 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
- 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: $[^{11}\text{C}]$ メチルトリフレートを用いた固相反応によるL- $[^{11}\text{C}]$ メチオニンの製剤学的検討: D- $[^{11}\text{C}]$ 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

Ⅱ. 分担究報告書

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

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. 米国については、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。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、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、2011年度は米国について、2012年度は米国についての前年度の調査項目の追加追跡調査を中心として、欧州については新たに情報収集、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。また、米国の核医学会 (Society of Nuclear Medicine : SNM) は、2012 年 6 月学術総会中に、核医学分子イメージング学会 (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging : SNMMI) へと名称変更したので、本報告では、記述内容によって両者の略称を使い分ける。

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、および下記による出張調査を行った。(2012 年度 6 月 SNM 学術集会は所属機関の内部資金による。他は本研究事業の資金による。)

●2011 年度

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(訪問日時順)。E-mail 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)

●2012 年度

- ・ Society of Nuclear Medicine Annual Meeting : 出張日程 2012 年 6 月 8 日 (金)～13 日 (水)、Miami, USA
- ・ 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

2012 年度 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。これ以外にも、訪問調査においては多くの発表資料、関連資料を提供されているので、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

2011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、規制当局である米国FDA (Food and Drug Administration: 食品医薬品局)、学術研究共同体、企業が全面的な協力体制のもと、PET医薬品特有の包括的な体制整備が進められている状況が明らかになった。

2012年度は米国を中心に、韓国、中国、欧州について情報を得た。韓国については米国と同様に医療機関で行うPET医薬品製造に対しても薬事法上の承認を与え、医療機関から他の医療機関へとPET医薬品を販売・譲渡することを可能にする体制があり、欧米の体制を導入しつつ合理的なPET医薬品利用促進の体制があること、中国については規制的な情報は分析的に収集していないが米国との連携を強化し研究推進に注力されていることが明らかになった。欧州については各国の規制は様々であり十分な調査結果は得られていないが欧州全体としての規制の概要について情報が得られた。

全体として、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日本以外には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。

以下項目について、調査結果を示す。

1. 米国のPET医薬品規制体系

- ①合成装置の管理
- ②PET医薬品用GMP
- ③PET医薬品に関する行政指導と承認審査
- ④実際の承認取得状況
- ⑤PET医薬品毒性試験
- ⑥RDRCの運用状況
- ⑦USPのPET薬剤モノグラフ
- ⑧NCIのPET医薬品開発戦略
- ⑨SNMMIのCTN(臨床試験ネットワーク)
- ⑩ACRINの臨床試験ネットワーク
- ⑪ICANLのイメージング認証

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

5. 今後の調査・日本での枠組みづくりに必要な論点

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、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

①合成装置の管理

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。

- (1) PET 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。
- (4) 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 (DMF) (名称/正式呼称は異なると思われるが、インタビューにおいてこのように表現された) 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。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 的な情報は 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、とのことである。
- (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。

②PET 医薬品用 GMP

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。

- (1) 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が、新制度が施行された後に SNMMI の委員会ではこれらを削除すべきとする声明をまとめている。詳細は後述。)、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。

- (2) 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、そのガイダンスも作成した。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。その後

は追加的な延長はなく施行されている。(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、2011 年理事会承認を得ている。)

(3) 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。

(4) 2012 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、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。(RDRC については後述。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。) 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 の枠組みをその規則に該当するのであれば適用できる (これについては後述)。

(5) IND 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 (当初は IND/RDRC の枠組みでも PET-CGMP 規則が適用されるとして提案されていたが、最終段階のパブリックコメントを受けて、IND/RDRC の場合は USP823 が適用されることとなった)。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。

(6) GMP 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ようである。

- ・ 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

(7) 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

(8) 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査察を経験し承認取得した医療・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作りあげてきた、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 医薬品に関する行政指導と承認審査

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、継続的な普及啓発活動を行いつつガイダンスを発出、合わせて承認申請に向けた行政指導を行っている。以下のような状況である。

(1) 本研究事業による情報収集より何年も前からFDAがSNMと議論・協力を重ねてきていることは日本核医学会関係者の間でもよく知られていたが、特に顕著なのは、2010年4月13日・14日の2日間、RSNA

(Radiological Society of North America)、SNM、FDAが共催で”Two Topic Imaging

Workshop : Day One - Standardizing

Imaging Endpoints in Clinical Trials

Day Two

Emission Tomography (PET)

Radiopharmaceutical Products”としてワークショップを開催、その発表資料が公表されている。1日目(イメージングエンドポ

イント)は、28のプレゼンテーションがあり、そのうち1件はFDAからのopening、5件はFDAからの発表、3件はFDAから2名、SNM・RNSAから各1名の4名がco-chairになる3つのトピックについてのディスカッション・セッションである。2日目(製造)は20のプレゼンテーションがあり、そのうち2つはFDAからのQ&Aセッション、1つはFDAの司会・パネリスト5名によるセッション、5件はFDAからの発表、1件はFDAによるclosing remarksである。

これ以外にも、SNM(2012年6月以降はSNMMI)の例年6月開催される年次学術集会(Annual Meeting)、および1~2月頃に開催される教育目的のMid-Winter Meetingでは、例年FDA職員が参加し教育的な発表を行っている。

(2) 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。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た。

2012年にはSNM学術総会が6月9日から13日に開催され、この期間中が新規制の施行期であった。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。

(4) 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)

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。

(i)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。

(ii)は上述したPET-CGMPガイダンスである。

(iii)は、主として治療薬の開発についてのガイダンスであるが、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ダンスである。このガイダンスは、後にICH-M3ガイダンスの中で日米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、このガイダ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、「⑤PET 医薬品毒性試験」で述べる。

(iv)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ダンスで、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。具体的な線量制限については「⑥RDRCの運用状況」の中で述べるが、1975年の連邦行政規則による考え方は、近年のPET医薬品の規制改革や⑥の中で述べる国際基準の動向によっても特に変化しておらず、ガイダンスは新たな規制上の判断を示すものではなく既存の規制を解説したものである。

(v)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ダンスである。日本の「公知申請」に該当する。ここで挙げられているのは、以下の3剤である。

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

(5) 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。

(6) 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「コンパッションネートユース」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のモノグラフ(詳細は「⑦USPのPET薬剤モノグラフ」を参照)に従う限りExpanded Access INDに適用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