

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

④実際の承認取得状況

PET 医薬品の、NDA/ANDA による実際の承認取得状況は以下のようである

(1) 2012 年 1 月末から 2 月初旬にかけての米国訪問調査の時点で、新体制下で FDA の GMP 査察を受けて NDA を取得したのは、PETNET Solutions 社の FDG と、National Cancer Institute(NCI)の NaF の 2 件のみについて公表情報が得られていた。

(2) 2013 年 1 月の FDA 発表では、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(3)のリスト参照）。NDA は 2 件（下記(3)のリスト参照）であり、Florbetapir F 18 が 505(b)(1)（臨床試験データに基づく申請、下記(4)を参照）、Choline C 11 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 があつた。

(3) 2013 年 1 月に確認された具体的な承認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)

(4) 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。

(4) 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。

⑤PET 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、既に「③PET 医薬品に関する行政指導と承認審査」で述べたように以下 3 つのガイダンスが参照されている。

- 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、2012 年度訪問調査のインタビューではこれらのうち現場の研究者らには Exploratory-IND ガイダンスが最もよく言及され、FDA は状況に応じて上記 3 つのガイダンスを参照している様子がわかった。概ね以下のような考え方が示された。

- 一般的には、非標識体のみの拡張型単回投与毒性試験で毒性が出る分量の 100 倍を担保 (ex-IND)
- 拡張型単回投与毒性試験に、安全性薬理、遺伝毒性試験の双方または一方を加える場合もある (イメージングガイダンス)

・日本核医学会のガイドラインに示される、非標識体の場合のコールドラン、ラベル体を減衰して試験する方法については、2011年度、2012年度の訪問調査でFDA、NCI、SNMの関係者と議論したが、あまり推奨意見がなかった。

・拡張型単回投与毒性試験のみでよいとする条件としてのmicrodose量については、薬理作用発現量の1/100を求める意見はなかった。(100 μ gはHPLC分析で推定すればよいとの見解もあった。)

・本研究事業外での米国研究機関からの口頭による情報提供では、動物数はオス・メス各30匹であるとのことであった。

日本核医学会による基準におけるコールドラン、ラベル体減衰の考え方についての米国との相違については本研究班内で議論・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(今後Q&Aにまとめる予定)。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。

⑥RDRCの運用状況

RDRC (Radioactive Drug Research Committee: 放射性医薬品研究委員会) に関しては、2011年度にはFDAによるPET医薬品用GMPが適用されない探索研究との関係、一方では生物医学研究ボランティ

アの放射線防護に関する国際基準との関係で検討した。2012年度にはその運用状況についての追加調査による情報が得られた。以下にまとめる。

(1) 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。他での臨床使用の報告により被ばく線量制限の範囲内かどうかを判断するため、新規化合物のfirst-in-human臨床試験はこの枠組みで行うことはできない。

(2) 「③PET 医薬品に関する行政指導と承認審査」に示したガイダンスのうち(iv)のガイダンスのもととなった1975年の連邦行政規則では、安全であると定義され、FDAに申請せずFDAの認可を受けたRDRCと通常のIRBの承認を受ければよいとされる被ばく線量は以下のようである。

・全身、造血組織、水晶体、生殖腺：単回3rem(30mSv)、年間総線量5rem(50mSv)
・その他の組織：5rem(50mSv)、15rem(150mSv)

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

・trivialなリスク(10⁻⁶以下)：<0.1mSv：minor benefitでもよい

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

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

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

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

・ 政府は保健当局・専門機関と協力して同領域の線量拘束値を策定する。

・ 倫理委員会等で ICRP の線量拘束値を参考に検討できるようにする。

・ 被ばくの記録を規制機関が保持、要求に応じて利用可能にする。

なお、ICRP は最近、水晶体の被ばくに関して厳しい基準 (年間 20mSv) を提案しており、今後その適応についての議論が必要になると思われる。

(4) RDRC の活動状況はここ数年大きな変化はない。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、2012 年学術集会では、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	??

⑦ USP の PET 薬剤モノグラフ

1997 年の FDA 近代化法に基づく整備のとして、USP (United States Pharmacopeia : 米国薬局方) に 12 の PET 薬剤モノグラフが掲載されていることは「②PET 医薬品用 GMP」の中で述べた。その多くは未承認であり、「薬局方には承認医薬品を掲載する」原則は日本と同じであるが、新規制体系が構築されるまでは「例外的に」企業が商業的に販売することも可能とされていた。この USP 掲載薬剤について以下にまとめる。

(1) 掲載される 12 薬剤は以下のようである。

- ・ Carbon-11 : Sodium Acetate
- ・ Methionine
- ・ Raclopride
- ・ Flumazenil
- ・ Mespiperone
- ・ Carbon Monoxide

- ・ Nitrogen-13 : Ammonia
- ・ Fluorine-18 : Fludeoxyglucose
- ・ Sodium Fluoride
- ・ Fluorodopa
- ・ Oxygen-15 : Water O-15
- ・ Rubidium-82 : Rubidium Chloride Rb 82 Injection

USP に収載される医薬品モノグラフは、通常は承認取得した企業が申請し、これを USP における委員会が評価し、FDA とも協力して内容を確定して収載する。委員会には学術専門家や企業からの代表者がボランティア参加し、PET 用医薬品の場合は米国核医学会の専門家が参加している。USP は FDA より歴史は長く、1820 年に 11 人の医師により設立された独立採算の NPO で、当初より、米国における「最も完全に確立され最もよく理解されている」医薬品を収載、「医学界の権威たち」によって刊行してきた。FDA の移転前の建物のはず向かいにあり、FDA とは近年特に緊密な協働関係を結んでいる。

(2) これら USP 収載モノグラフについては、「③PET 医薬品に関する行政指導と承認審査」に示したように、FDA 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。

(3) 一方、2011 年度調査において、これら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実情に合わない面があるため今後改訂が必要である、また個別薬剤について企業または医療・研究機関が承認取得すれば入れ替わ

っていくべきものであるとの見解が示されていた。2013 年、SNMMI の USP 委員会では新たな見解をとりまとめ Journal of Nuclear Medicine. 2013 ; 54(3) : 472-5. に発表した。本論文では同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)。

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。

⑧NCI の PET 医薬品開発戦略

NCI (National Cancer Institute) は、上述したように新規制の中で研究機関として早い段階で NDA を取得したが、承認後 1 か月で取り下げたとの情報が得られたので、その背景事情を調査したところ、NCI の PET 医薬品開発に関する総合的な戦略に関する情報が得られたので、以下にまとめる。(1) NCI が NaF について早い段階で NDA を取得し、その後 1 か月で取り下げた理由を訪問調査で尋ねたところ、政府組織であるため NDA の費用が免除されるので、その後企業やアカデミアが ANDA 申請をしやすくする、という最初からの戦略であった、ということであった。

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

以下⑨で述べる米国核医学会の臨床試験ネットワークでバイオマーカーとして使用されている FLT も、NCI が最初に IND 申請をして毒性試験の情報を持っているため (SNM のネットワークの試験でも IND ホルダーである)、同じ戦略がとられる可能性がある、との関係者からの情報もあった。

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

(2) 2012 年 6 月の SNM 学術総会では、上述のような戦略は、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
- [18F] – Sodium Fluoride – bone seeking
- [111In] trastuzumab– Her2/nu
- Ferumoxitol – 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。

⑨SNMMI の CTN (臨床試験ネットワーク)

米国核医学会 (SNM、現在は SNMMI) が立ち上げた臨床試験ネットワーク (CTN) では、施設登録と認証、グローバル臨床試験の促進のための活動を行っている。以下のような情報が得られ、また日本核医学会との協力関係も進展している。

(1) 2011 年度調査の段階における登録、ス

キャナ・バリデーションの実施状況、臨床試験の実施状況は以下のようであった。

・登録：249 のイメージング施設、208 の製造施設

・スキャナーのバリデーション：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）日本でも 2011 年中にも 3 施設がスキャナーの品質保証を完了した。

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

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

(2) 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

(3) 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 のスキャナーを認証(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。

(4) 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)であったが、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。

⑩ACRIN 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 Squibb 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。

⑪ICANL のイメージング認証

米国ではイメージングに関する施設認証が Medicare Medicaid 関連法に基づく保険償還の必要条件とされている。認証機関の 1 つである ICANL (Intersocietal commission for the accreditation of nuclear medicine laboratories) について調査したので、その結果をまとめる。

(1) Medicare Medicaid 関連法では、病院を除く機関が対象とされていたため、その理

由を訪問調査で確認したところ、病院は Joint Commission (メディカルツーリズムで有名な国際的病院認証機関である Joint Commission International : JCI のもとになる米国の認証機関) が認証を行うので、病院以外のイメージング診療 (PET に限らない) を行う機関が対象になるということである。法令上は Medicare Medicaid の償還条件だが、民間保険や病院のリストにおいても参照される。

(2) ICANL による認証の実施数については、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、とのことであったが、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、とのことであった。

(3) 現在認証機関として認められているのは ICANL と ACR(American College of Radiology)であり、どちらに申請するかは申請者の好みや事情による。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。認証機関としての信頼性については、2012 年 6 月の時点で、ISO 1009 (認証団体についての ISO) を申請中とのことであった。

(4) ICANL で行っている認証の内容は、技術的バリデーションよりは臨床全般で、ファントムによるバリデーションは条件ではないが、SNM で使用しているのと同じファントムを使用している、とのこと。ACR は ICANL とは異なるファントム (NEMA で

はなく ACR がつくったより簡略なファントム) を使用している。ICANL は循環器が主であり、頭部はまだ動かしていないとのこと。

(5) 認定料だけでビルの 5 階 (10 室以上のスペース) を占有、他の国からも申請のオファーがあるとのこと。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。

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

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 ([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 (¹⁸F)のみであるが、2013 年の work plan として、fluorodopa (¹⁸F)、sodium fluoride (¹⁸F)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、遑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 か年計画 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ため、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いくことが望まれる。

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ドランス作成、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ドラ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ドランスの運用方法、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

2011 年度・2012 年度の調査を通じて、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。今後さらに調査を発展され、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。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・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)

2. 学会発表

・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)

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

【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】

研究分担者 伊藤健吾 (独)国立長寿医療研究センター部長

研究要旨

現行の自動合成装置の薬事承認の仕組みを踏まえ、その迅速化の可能性を検討した。対象は、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会で選定された 4 種類の合成装置(メチオニン、NaF、FDG 認知症、FDG 不明熱)である。その結果、考えられる選択肢として、高度医療(第 3 項先進医療)を申請して治験に準じた臨床研究を実施し、臨床の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、一定の結論を得た。

A. 研究目的

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

しかし、現状では、市場規模の小さい自動合成装置の薬事承認のために企業治験を実施することは、企業負担の点から実施が困難であり、加えて薬事承認の要件に医薬品並みの効能・効果が必要とされることも自動合成装置の薬事承認の実際上のハードルを高くしている。

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

B. 研究方法

1) 合成装置の早期開発の可能性

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

2) 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

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して研究分担者の施設が中心となって第 3 項先進医療(高度医療)への申請を予定している。この臨床研究(別紙1参照)について、公知申請に利用可能なデータ取得を担保するために、前年度作成されたガイドラインに従い治験に準じたレベルでの研究実施体制の構築を検討する。また、今年度予定されている第 2 項先進医療・第 3 項先進医療一本化への対応を検討する。

3) 医師主導型治験についての検討

自動合成装置の薬事承認のために企業治験を実施することは困難であるため、第 3 項先進医療(高度医療)としての臨床研究の実施によるデータ取得とそれによる公知申請を検討しているが、より直接的に薬事承認を目指すルートとして医師主導型治験の実施の可能性を検討し、実施にあたっての課題を整理する。

C. 結果と考察

1) 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