

で迅速な患者情報の利用を可能とする。

c) 施設間書類共有 (Cross-Enterprise Document Sharing, XDS)

一つの医療連携圏に属する医療施設が、診療活動を進める際に、他施設の臨床記録を書類の形式で交換して、一人の患者の療養で協調することを可能とする。XDS-I.b は画像の XDS.b である。

d) XDS.b 関連 TF

施設間高信頼書類交換 (Cross-Enterprise Document Reliable Interchange, XDR) は書類共有のための基盤が存在しない状況で、一対一の通信による直接的な書類の交換を可能とする。

施設間書類媒体交換 (Cross-Enterprise Document Media Interchange, XDM) は、通常の媒体により、情報交換する方法を提供する。個人対個人の e-mail を使用することもできる。スキャン書類共有 (Cross Enterprise Sharing of Scanned Documents, XDS-SD)

は、本来診療記録用に設計されていない種々の書類をスキャンして、診療録の統合性を維持するため診療情報メタデータと関連付けて、保存する方法を提供する。

e) 共同体間情報利用 (Cross-Community Access, XCA) 他の地域医療圏が保有する医療データを問合せ、取得する手段を使用可能とする。XCA-I は XCA の画像対応版である。一つの共同体に属する医療機関は、他の共同体の一員となることもできる。

4) 公衆衛生データや多施設共同研究データの集積

a) データ収集用紙取得 (Retrieve Form for Data Capture, RFD)

RFD は、使用者が使用中のアプリケーションの中でデータを収集する方法を提供する。RFD は書式源から用紙を取得し、用紙を完成し、事例のデータをデータ週集積先へ送る。

b) 放射線被曝監視 (Radiation Exposure Monitoring, REM) は、放射線照射事例のレポートを生成し、これを受信し、保存し、処理するシステム (通常、施設内線量情報管理システム、国家あるいは地域線量登録所) との間の通信を規定している。

4) 医学教育用データの集積

a) 教育用ファイル・臨床試験用送出 (Teaching File and Clinical Trial Export, TCE)

TCE は放射線領域の TF で、教育用画像や治験を含む多施設共同研究臨床試験用に送り出す必要のある、画像等を選択し、匿名化し、送り出す機能を持つ。

D. 考察

上記の IHE TF により、多施設間での診療情報の交換が、それぞれの TF が提供する機能から見て、可能と考えられる。島根県のおしどりネット地域医療圏では、XDS、XDS-I.b、PIX、CT、ATNA を利用して施設間で書類の共有、画像の共有を実現している。XDS に使用されているのはカナダ製、XDS-I.b はオランダ製で海外での使用実績のあるメーカーを採用した¹⁾と報告されており、我が国でも実装可能であることが証明されたと考えられる。

厚生労働省は保険医療情報分野の厚生労働省標準規格を定めているが、この中に IHE TF の採用は未だ一件 (IHE RAD の PDI) しかない状態である。本研究で言及した TF をこの標準規格に取り込んでゆくことが望ましい。

新規医療技術の健康保険への収載に必要な証拠の集積では、上記 TF を採用したシステムによりデータ収集の効率化が可能と思われるが、データ登録の義務付けを如何に行うかが課題である。米国の新規医療技術収載の CED (Coverage with Evidence Development) 方式は新規技術の CED 採用時点で (本採用を待たず) 公的医療保険 (Medicare, Medicaid) で医療

費を支払うので、データ登録義務付けが強力にできる。公的保険を支払う側がデータを集積するサーバを管理しているの、データ登録の有無が容易に把握でき、データ登録が無い場合は確実に医療機関への支払いが行われないようにできる。

我が国の先進医療制度では患者自身が支払うので、データ登録義務付けの強制度を高める工夫が必要である。データ登録完了時に、データ登録した医療機関に登録完了証を交付し、請求書への添付を義務付けるなどの対策が考えられる。さらに、データが新規医療技術の有効性・有用性を証明できない場合には、先進医療から削除することも必要である。有効・有用で無い医療は害あって一利無しである。

E. 結論

医療新技術の有用性を示す証拠を効率よく収集して導入の判断に役立てるべく、コンピュータネットワーク通信に必要な技術的枠組みを抽出した。

F. 健康危険情報

分担研究報告書のため記入せず

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 single adhesive bands. *Jpn J Radiol*. Nov;30(9): 706-12, 2012. DOI 10.1007/s11604-012-0121-4.
- Osada H, Ohno H, Saiga K, Watanabe W, Okada T, Honda N. Appendiceal diverticulitis: multidetector CT features. *Jpn J Radiol*. Apr;30(3): 242-8, 2012. DOI 10.1007/s11604-011-0039-2.
- Yanagita H, Honda N, Nakayama M, Watanabe W, Shimizu Y, Osada H, Nakada K, Okada T, Ohno H, Takahashi T, Otani K.

Prediction of postoperative pulmonary function: preliminary comparison of single-breath dual-energy xenon CT with three conventional methods. *Japanese Journal of Radiology*, 31 (6) : 377-385, 2013.

- 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. 核医学画像診断における非 DICOM 情報の DICOM 化による統合. *臨床核医学*. 46(2)21-22, 2013.
- 本田憲業, 長田久人, 高橋健夫, 新保宗史, 松田恵雄. 特集 第 26 回電子情報研究会報告 レポート作成を症例登録のきっかけにした画像診断ティーチングファイルシステムの構築. *映像情報*. 46(4)344-345, 2014.
2. 学会発表(医療情報関連)
 - 松田恵雄, 新井均, 宮野良介, 本田憲業, 長田久人, 高橋健夫. 国内初となる IHE-J を採用した放射線部門システムの更新について. 第25回電子情報研究会. 2012年9月28日, 長崎新聞文化ホール
 - 本田憲業, 高橋健夫, 長田久人, 新保宗史, 渡部渉, 大野仁司, 岡田武倫, 柳田ひさみ, 河辺哲哉, 清水裕次. レポート作成をトリガとしたティーチングファイル(TF)登録機能を有する, TF システムの構築. 第 443 回日本医学放射線学会関東地方会定期大会. 2013年6月1日, 東京コンファレンスセンター・品川
 - 本田憲業, 高橋健夫, 長田久人, 渡部渉, 清水裕次, 大野仁司, 岡田武倫, 西村敬一郎, 山野貴史, 柳田ひさみ, 河辺哲哉, 上野周一, 新保宗史, 松田恵雄. レポート作成に連動したティーチングファイルシステム構築と今後の機能拡張について. 第26回電子情報研究会. 2013年10月12日, 名古屋国際会議場
 - 高橋智和, 松田恵雄, 本田憲業, 高橋健夫, 長田久人, 新保宗史. PDI を利用した

- 外部医療機関画像の取り込みシステムで見られるDICOM違反の当院での実情. 第26回電子情報研究会. 2013年10月12日、名古屋国際会議場
5. 松田恵雄、高橋智和、本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史. 外部医療機関画像の一時保存システムの構築と運用結果について. 第26回電子情報研究会. 2013年10月12日、名古屋国際会議場
 6. 本田憲業、清水裕次、松田恵雄、長田久人、高橋健夫、新保宗史、渡部渉、大野仁司、柳田ひさみ、河辺哲哉、市川賢一. レポート作成と連動したティーチングファイルシステムの構築. 第53回日本核医学会学術総会. 2013年11月8～10日、福岡国際会議場
 7. 松田恵雄、本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史、清水裕次、渡部渉、大野仁司、柳田ひさみ、市川賢一. 院外からの画像取り込みに占める核医学検査画像の割合について. 第53回日本核医学会学術総会. 2013年11月8～10日、福岡国際会議場
 8. 松田恵雄、本田憲業、高橋健夫、長田久人、新保宗史、清水裕次、渡部渉、大野仁司、柳田ひさみ、市川賢一. 院外から持ち込まれる核医学関連画像の統合時におけるDICOM規格の違反状況について. 第53回日本核医学会学術総会. 2013年11月8～10日、福岡国際会議場
 9. 本田憲業. オンラインによる画像連携と外部保存における課題. 第33回医療情報学連合大会. 2013年11月21～23日、神戸ファッションマート
 10. 本田憲業. 医療の質:診断(品質管理・IT・遠隔画像診断). 放射線部門標準化の意義:品質管理と部門システム構築は関連する. 日本医学放射線学会第154回中部地方会. 2013年6月29～30日、金沢大学.
 11. 本田憲業. 教育講演「医療の質:診断」医療情報システム標準化の意義. 第73回日本医学放射線学会総会. 2014年4月10～13日、パシフィコ横浜.
 12. 本田憲業. 医療の質:診断(品質管理・IT・遠隔画像)ー放射線部門システムの標準化は医療の質に寄与するー. 第445回日本医学放射線学会関東地方会定期大会. 2014年6月14日、東京コンベンションホール.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
- なし

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

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
	該当無し						

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	レポート作成を症例登録のきっかけにした画像診断ティーチングファイルシステムの構築	映像情報	46 (4)	344-345	2014
伊藤健吾	アルツハイマー病の診断に関するSPECT, PETを評価対象とした多施設共同縦断的臨床研究.	Medical Imaging Technology 2015	33	13-18	2015
Hosono M., et al	Applicability of self-activation of an NaI scintillator for measurement of photo-neutrons around a high-energy X-ray radiotherapy machine.	Radiol Phys Technol	8	125-134	2015
Hosono M., et al	Clinical practice guideline for dedicated breast PET.	Ann Nucl Med	28(6)	597-602	2014
Kurihara C	The trend of U.S. regulations concerning PET examination.	Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)	43(1)	W37-45	2015

Kurihara T	New regulations of PET drugs in the U.S. and the trends in FDA approvals—PET Drug American Dream World History: The 1st Report—.	<i>Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)</i>	43(1)	W47-54	2015
Kurihara C	PET drug clinical trials and networking strategy for development—PET Drug American Dream World History: The 2nd Report—.	<i>Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)</i>	43	W55-61	2015
Kurihara C	Insurance coverage of PET drugs and imaging accreditation in the U.S. —PET Drug American Dream World History: The 3rd Report—.	<i>Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)</i>	43	W63-71	2015
栗原千絵子	米国における PET 医薬品規制に関する動向.	PET Journal.	29	28-30	2015
Temple R., Kurihara C	Interview with Dr. Robert Temple on drug evaluation policy of FDA: Ethics, science of placebo-control and comparative effectiveness studies.	<i>Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)</i>	42(2)	539-51	2014
Jacques LB., Kurihara C	Interview with Dr. Louis B. Jacques on insurance coverage policy of CMS focusing PET imaging: Scientific evidence and social, ethical implications concerning healthcare reimbursement.	<i>Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)</i>	43(1)	W73-84	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷



放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 栗原千絵子

4. 米国におけるPET医薬品規制に関する動向

1. はじめに

PET医薬品に関する米国の規制については、2012年中施行の新規制の動向を中心に現地訪問調査を重ねてきた。合理的な制度設計、目標とタイムラインを明確に、医療・研究機関、学会、企業、規制当局の協力のもと進められる体制整備¹⁾の様子を「PET Drug American Dream World History」のキャッチフレーズで報告してきた²⁻⁴⁾。今回アップデート情報を加え基本情報をまとめる。

2. 米国PET医薬品新規制の施行

米国では2012年6月からPET医薬品特有のGMP（製造及び品質管理基準、以下「PET-GMP」）が企業と医療・研究機関を区別せず適用され、「臨床試験」「臨床研究」ではなく、診療としてPET医薬品を使用する限りは、PET-GMPに従い製造し、医療・研究機関もFDA（米国食品医薬品局）の査察を受けて、承認取得しなければならない。承認取得すれば、医療・研究機関から他機関に販売できる。この枠組みは、1980年代から続いた「PET医薬品をつくることは製造なのか？薬局での調剤なのか？」という論争の決着として、1997年「FDA近代化法」（PET医薬品に限らず医薬品規制に関し全般的に見直しが行われた改正法）に定めた「約束」が、2012年に履行されたことを意味する。

FDA近代化法では、PET-GMP施行までの間は、よく知られたPET医薬品12種類の製造方法を未承認でも「米国薬局方」（USP）に記載し、これに従えば企業の製造販売も可能とした。この12種類は、承認薬ではFDGが含まれるが多くは未承認で、日本アイソトープ協会が「認定」していたいわゆる「成熟薬剤」（この認定の仕組みは2012年に中止された）とよく似たリストであった。これら未承認PET薬剤はFDA近代化法の定めにより2012年6月失効し（2014年末にUSPから削除）、以降は新たにGMP査察を受けて承認を取得しないと、臨床使用や販売はできなくなった。

承認取得の方法については、主に以下の2通りがある。

① NDA (New Drug Application、新薬承認申請)

通常どおりの承認申請で、国際基準とされる承認申請用文書が求められる。New Drug Authorization/Approvalの意味でこの語が使われることもある。

② ANDA (Abbreviated NDA、簡易新薬承認申請)

既に過去に承認取得された製品についての既承認適応の範囲内であれば簡略手続き（新たな非臨床・臨床試験を必要とせず文書のみ申請）によることができる。ジェネリック医薬品の承認申請と同様。

3. 「臨床試験」「臨床研究」としてのPET医薬品使用

日本の「治験と臨床研究の違い」は世界でも独特であ

るが、米国では一般的な「臨床試験」の枠組みとしての「IND（研究用新薬申請）」の枠組み、放射性医薬品を用いる臨床研究特有のIND除外規定として「RDRC（放射性医薬品研究委員会）」の枠組みがある。他にINDの枠組みの一部として未承認薬の治療目的の使用に関する例外としてExpanded Access-INDという制度がある。

3.1 IND (Investigational New Drug Application)

未承認医薬品のヒトへの投与や、割り付けを行う比較試験などの医薬品臨床試験は一定の例外を除き、「臨床試験」としてFDAの許可及びIRB（研究審査委員会）の承認が必要とされる。臨床試験の計画書だけではなく、科学的組成や毒性試験に関する情報、製造法などを示した「試験薬概要書」に類する情報をFDAに提出するが、研究者主導の場合には簡略な様式がFDAによって準備されている。

未承認薬を「臨床試験」ではなく「治療目的」で患者に用いる場合には、致命的な疾患で、他に方法がない、などの条件を満たすことで、上記と同様の情報をより簡略な方式でFDAに申請できる「Expanded Access-IND」という例外手続きがある。

3.2 RDRC (Radioactive Drug Research Committee)

INDの例外規定として、下記条件を満たす放射性医薬品の投与は、FDAの許可を得ることなく、FDAに認められたRDRC（放射性医薬品研究委員会、全米に70前後の委員会がある）の承認と、通常のIRB承認により実施できる。

<投与量>

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

<その他の条件>

- ・上記の被ばく線量は、過去に人体に投与した経験による文献等による必要があるため、人体に初めて投与するfirst-in-human試験は不可である。
- ・診断・治療、医薬品開発の意図を持たず、人体の生理学的メカニズムや化合物の作用機序を探索する研究。
- ・原則として18歳以上、同意能力のある被験者を対象。

日本の「臨床研究」と似ているが、FDAが間接的に管理し、被ばく線量が法的に定義され、実施数・実施内容・被験者数等を国として統計的に把握している点が異なる。

3.3 IND/RDRCにおける製造基準：USP823

これら研究段階のPET医薬品の製造基準は、当初上述のPET-GMPが適用される予定だったが、多くの異論が寄せられ、USPにおけるPET医薬品製造基準USP823に従うこととされた。USP823はPET-GMPと整合するよう改訂されたが、基準の文書量はずっと簡潔で、品質保証

のための詳細な文書化の義務やFDAのルーチンの査察はなく、自主規制的な運用である。

4. 新規制施行後2年間の動向

新規制施行から2年半が経過し、FDAは2012年6月の施行時まで承認申請した施設や企業は2015年中に査察を完了するという目標を達成しつつある。米国の核医学分子イメージング学会 (SNMMI) での議論によれば、米国でFDA査察を受けて他機関にPET医薬品を供給するような企業、医療・研究機関は全米に概ね130カ所ある。米国でPET医薬品を供給する主な企業はPETNET Solutions、IBA Radiopharma Solutions、Cardinal Healthの3社で (他にも承認取得している小規模なラボがある)、製造施設は概ねそれぞれ40、40、10ほど、医療・研究機関の製造施設が40ほどで、計130との目安である。

表1は、2014年6月SNMMI年会でのFDA担当官の発表からの筆記であるが、新規PET医薬品のNDAの数は多くはない。通常、1回の査察に2人の査察官 (1人のこともある) があたり、3日間かけて行うということである。

表1 米国PET医薬品新規制に伴うFDAによるGMP査察の実施状況

	2012	2013	2014
PAI (pre-approval inspection) for NDA	5	7	1
PAI (pre-approval inspection) for ANDA	18	17	5
Survey	37	39	9
Total	60	61	15

(2013 100% full inspection; 4 system inspections. ; 2014 10% abbreviated inspection 2 system inspections)

* 上の表は提供を受けていないFDA担当官の発表からの筆記である。“Survey”の意味は未確認。

医療・研究機関では、Mayo ClinicがFDG、NaF、Ammonia、Choline、MDアンダーソンがFDGとNaF、ワシントン大学がFDGについて新制度下で承認取得している。2013年、14年2月開催のSNMMI Mid Winter Meeting (MWM) では、PETNET Solutions、Mayo Clinicが、それぞれの査察経験を発表、FDAも参加して現場に密着した議論が行われた。企業と医療・研究機関では、適用されるルールは同じだが運用は異なる。SNMMIイベントでは何人ものFDA担当官が査察時の指摘事項を発表し、現場との議論が繰り返されている。承認を目指す企業、医療・研究機関では「Coalition for PET Drug Approval」という連合体が組織され、その提供するセッションでFDAの査察に不整合が指摘されFDA側が回答する場面もあり、2年間の間にFDA職員のPET医薬品製造現場への理解が深まる様子も伺われた。

2014年2月のMWMでは、FDAでPETコミュニティと議論を重ねながらPET-GMPや査察プログラムを構築してきたBrenda Uratani氏が音声参加し、直後にFDAを退官しKrishna Ghosh氏が引き継ぐと述べた。氏は、GMPシステムは10年間かけて私のbabyのように育ててきたと述べ、参加者と名残惜しそうに言葉を交わした。

SNMMI (2012年6月以前はSNM) のイベントでは、2010年頃まではFDAからはRDRCプログラムの状況が報告されていたが後にGMP、IND、NDAをめぐる議論へとシフトし、2014年には承認取得後の安全性報告、ラベル修正、プロモーション規制など、「製造販売業者」の義

務に関する議論が増えた。5年間あまりの間に、米国PETコミュニティが、探索研究から、FDAに申請して臨床試験を行い、承認を目指してGMP査察を受け、さらに承認取得後の責任を果たす立場へと、成長した様子は著しい変化である。

5. NCIとSNMMIの開発戦略

よく知られたPET医薬品の承認に向けた開発は、NCI (米国国立がん研究所) とSNMMIが、規制当局FDAや診断薬・治療薬企業とも協力しながら様々な戦略を展開している。

5.1 NCIのshared-IND戦略

NCIは、新規制施行前の2011年に、NaFのNDAを取得し、直後にNDA不継続をFDAに通知した。NCIは、政府機関の果たすべきミッションとして、政府機関であればNDAの申請費用が無料なので豊富な経験に基づき困難なNDA作業を担い、承認を得た後は自ら権利放棄した。これにより他の企業や医療・研究機関がジェネリックとしてのANDA手続きでより簡略な承認申請を行えるし、PET医薬品に限ってANDA申請は企業でも無料になる。これを踏まえてNCIが意図的に計画した戦略であった。

これ以外にもNCIは多くのINDを保有している。米国ではIND申請が認められた状態をIND-holderと表現する。NCIがIND保有者として他機関とLetter of Authorization (LOA) を交わすと、INDの完全な情報はNCIが保有したまま、他の機関は、NCIのIND情報に基づき、新たに完全なINDデータをFDAに提出することなく、当該医薬品を用いた臨床試験を開始できる。NCIはこれを「Shared-IND」と称し、余分な安全性試験のために動物を犠牲にすることなく、業界全体として費用も節約できる、と述べている。

5.2 SNMMIの臨床試験ネットワーク (CTN)

SNMMIは、NCIが先にIND取得したFLTの情報を「shared-IND」方式でNCIと共有し、自らIND申請しFDAから承認を得て、学会が主導する多施設共同臨床試験を展開している。SNMMIは、PET医薬品の製造施設の登録、撮像施設の登録と認証のシステムを立ち上げ、2015年2月1日現在、全世界中 (米国、カナダ、オーストラリア、ドイツ、スイス、オランダ、ベルギー、英国、韓国、台湾、日本) の163施設の241のスキナーがバリデーションを終えている (1年半前の前回報告³⁾ より10施設・27スキナー増加。166スキナーは米国内、日本は3スキナー)。治療薬の製薬企業は、SNMMIが一定レベルの体制整備をしていることとPET医薬品によるバイオマーカー評価をSNMMIが担うことで、開発費用を節約できることから、SNMMIに寄附金を供与する。この戦略によりSNMMIは全世界規模で臨床試験ネットワークを展開している。

5.3 SNMMIによるDota製剤開発支援

最近になってSNMMIはDotatoc、Dotatate、Dotanoc製剤の開発支援に力を入れている。これは転移を有する神経内分泌腫瘍 (NET) に対するソマトスタチン受容体結合放射性医薬品で、診断後の治療も放射性医薬品であるため関係者の関心が高く、患者の要望も強い。

⁶⁸Ga-Dotatoc PETは¹¹¹In-pentetreotide SPECTより検出力が高いとするデータが出てきている。2013年8月、

CTNはFDAに68Ga-Dotatocのオーファン指定を申請し同年10月NETマネジメントについて指定を受けた。その適用はOrphan Drug Act (ODA) と関連規則による条件(患者数が20万人以下、または米国市場で利用可能にするまでの開発費に見合う収益が期待できない、など)による。指定を受けると、検証試験の症例数が小さくてよい、NDA申請料免除、FDA助成金に申請できる、などのメリットがある。実際のNDA申請は、開発を進めた後に、プレカーサ、キットなどの企業が行うことが期待される。

CTNではDOTA臨床試験実施施設を支援するため、使用基準、撮像マニュアル、症例報告書の書式、などの共同開発を進めている。2015年3月にはこれをテーマにした国際会議がSNMMIとジョンズホプキンス大学の共催で開催され、日本からは京都大学が参加する。

6. β アミロイドの承認と保険収載

新規PET医薬品では、アミロイド・イメージング製剤 ^{18}F -Florbetapir (Amyvid[®])が2012年中に承認され、話題を呼んだ。この種のPET医薬品は、Avid Radiopharmaceuticals, Bayer HealthCare Pharmaceuticals, GE Healthcareの3社がそれぞれが臨床開発を進め、2008年にFDA末梢・中枢神経系医薬品諮問委員会「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」と題する公聴会が開催され、公開の場で、それまでの臨床試験の結果を各社が発表、承認取得のためにさらに必要な臨床試験についてFDAとの議論が交わされた。ここで画像データと剖検データの一致性を示す試験の必要性が確認され、Avid社がいち早くこの試験結果を示し承認申請した。承認の根拠となったのは画像・剖検データの一致性を示す試験の他2試験で、読影判定の高い成績が示された。2010年末にEli Lilly社がAvid社を買収、2011年1月のFDA諮問委員会では読影の一致性のための教育プログラムを作成すべきとされた。後に教育プログラムも作成され、関連学会による使用基準も明確化され、保険適用が目指された。

米国では公的保険適用の可否は保健福祉省下のCMS(メディケア・メディケイド・サービス・センター)が諮問委員会の意見に基づき決定する。医薬品としての承認は有効性・安全性の確立によりFDAが与えるが、保険適用は、臨床的アウトカム改善のエビデンスを示さなければならない。2013年1月のCMS諮問委員会では、同検査の患者アウトカム改善エビデンスは不十分とされ、9月の最終決定では、CMSの認めた枠組みの中の一定範囲の研究(患者登録システムを含む)における1回の検査のみがメディケアによる公的保険の適用とされた。CMSの決定は個別商品ではなく「 β アミロイド・イメージングPETによる認知症・神経変性性疾患」に対するものなので、Florbetapirに続き承認取得したバイエル社のFlorbetaben、GE社のFlutemetamolも、同じ条件での保険適用となる。

7. 保険診療におけるイメージング施設認証

PET医薬品の規制とは別に、保険診療の条件としてのイメージング施設認証の規制が2012年施行され、既に認証更新の時期にある。これは、「患者および医療提供者の

ためのメディケア改善法」(MIPPA)に基づき、高度なイメージング技術(PET、SPECT、CT、MRIなど)によりメディケアの保険償還を得て画像検査を提供する施設に対する認証取得義務である。この規則は病院を除くイメージング施設に適用されるが、保険診療の条件としての病院認証は別に包括的な規制が存在するため、その対象とならないPETセンターなどを標的としたためである。

認証機関は、ACR(米国放射線協会)、IAC(Intersocietal Accreditation Commission)、JC(Joint Commission)の3機関、加えて後に認められたRadSiteTMの計4機関である。ACR、IACはこの制度以前から2年にわたり自発的な認証活動を行っている。JCは病院全体の活動に対する認証機関で、これの国際機関が、メディカルツーリズムで有名なJCI((Joint Commission International)で、世界中の多くの病院が認証取得している。

2013年5月、米国会計検査院が報告書をまとめ、CMSが認証機関に関する基準を最終化していないことを批判した。また、JCは基準を十分に満たしていないとされていることが、SNMMIの2014年中の年会で議論された。JCは改訂基準を公表し、2015年7月有効になる。

8. まとめ

以上、米国におけるPET医薬品新規規制の施行とその後の状況、保険診療におけるイメージング認証などについて報告した。以下に概略を要約する。

- ・米国では医療・研究機関も含む施設ごとのNDA/ANDA申請・査察・承認が目標(2012年6月までの申請は2015年末までに完了)に向けて着実に進められ、NDA取得後の製造販売業者の責任へと議論がシフトしている。
- ・NCIのShared-IND、SNMMI-CTNのセントラルINDの活動は着実に展開、CTNではDota製剤開発を特に支援している。
- ・ β アミロイド製剤は医薬品としての承認を得られたが、公的保険の適用はCMSの認める研究の枠組みにおける1回の検査のみである。
- ・イメージング認証についても規制は着実に施行され、「次の段階」として認証の更新時期に来ている。CMSの上位機関として会計検査局の監視も機能している。

こうした米国の状況に学びつつ、日本核医学会でも、PET医薬品製造施設及び撮像施設の認証活動を進めている。製造認証については、院内製造のための合成装置承認との関連で、学会認証が必要とされる体制が構築されつつある。「PET Drug Japanese Dream World」の構図は着実に描かれ、今後の展開が期待される。

謝辞

本稿は、2014年度厚生労働科学研究「院内製造PET薬剤の合成装置を用いた核医学診断技術の臨床応用に関するレギュラトリーサイエンスの研究」による。

文献

- 1) 栗原千絵子: Rad Fan 9: 76-79, 2011
- 2) 栗原千絵子、井上登美夫: Rad Fan 11(8): 108-111, 2013
- 3) 栗原千絵子、井上登美夫: Rad Fan 11(9): 118-121, 2013
- 4) 栗原千絵子、井上登美夫: Rad Fan 11(10): 86-89, 2013

The trend of U.S. regulations concerning PET examination*

Chieko Kurihara

Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

Abstract

United States (U.S.) Food and Drug Administration (FDA) issued the report on the Clitical Path Initiative in 2004 in which they mentioned imaging technology as one of the tools for assessment of biomarkers of drug efficacy, which should facilitate clinical development. Additionally the FDA issued several guidances to facilitate development of imaging diagnostic drugs and regulations for PET (Positron Emission Tomography) drug specific Good Manufacturing Practice (PET drug GMP). Actually in the U.S., medical/research institutions and companies have been developing various PET drugs aiming at regulatory approval and public health reimbursement coverage. This article reports such situations in the U.S., considering related situations in Japan.

Key words

PET (Positron Emission Tomography), RDRC (Radioactive Drug Research Committee), IND (Investigational New Drug application), GMP (Good Manufacturing Practice), FDA (Food and Drug Administration)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2015 ; 43 : W37-W45. [Epub ahead of the issue publication]

* This article is an English translation of the article originally written in Japanese and published in *Rad Fan*. 2011; 9(11): 76-9, under the permission of the publisher, Medical Eye. The information included is not completely identical with the original one and has not been updated since the time of original publication except for some of the important information subsequently added.

I. Regulatory framework of PET drugs

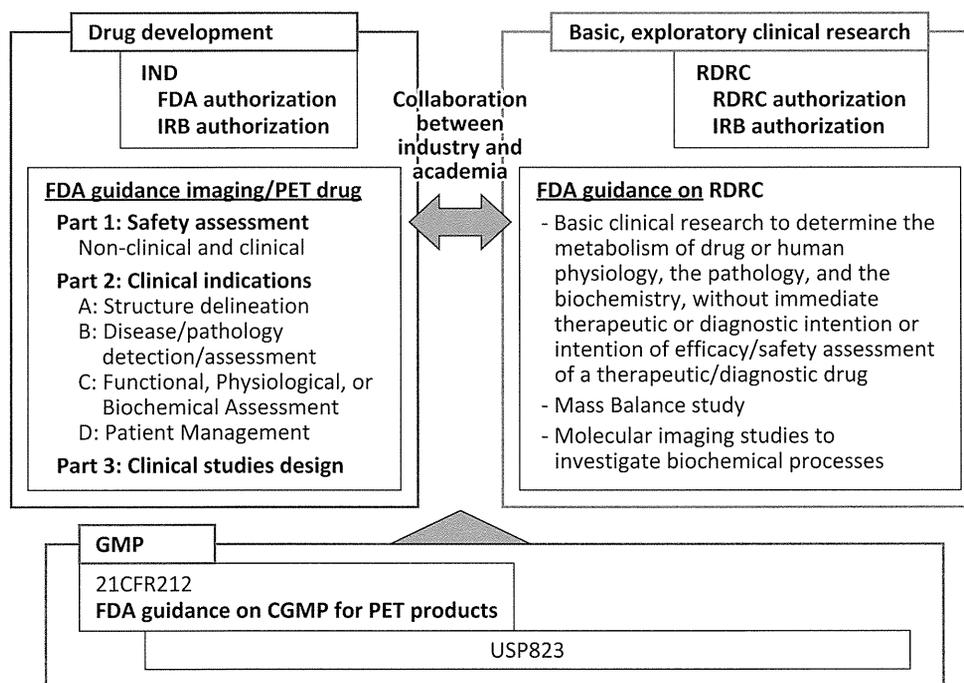
In the U.S. (United States) there are two tracks of clinical research or clinical trials using radiopharmaceuticals including PET (Positron Emission Tomography) imaging agents (Fig. 1)¹⁾: (1) RDRC (Radioactive Drug Research Committee) program (Fig. 1, right) for basic research using radioactive drugs in humans without an IND (Investigational New Drug application) when the drug is administered under the defined conditions where the drug is safe and effective; (2) IND framework (Fig. 1, left) where application documents have to be submitted to the FDA (Food and Drug Administration) for conduct of clinical trials of therapeutic or diagnostic drug. This IND requirement is a general rule not specific to radiopharmaceuticals. PET drugs

may be submitted for IND aiming at diagnostic drug development or may be used as a measurement tool of a biomarker of the effect of therapeutic drug.

● RDRC program (Fig. 1, right)

The RDRC program was established by the Code of Federal Regulations (CFR) in 1975. In 2010 the FDA issued a guidance²⁾ to explain this program. If you use radioactive drugs which are defined “safe and effective” in this CFR, and you do not have any intention of therapeutic/diagnostic drug development or intention of clinical therapeutic/diagnostic assessment, but just have an intention of “basic” research involving human to explore pathophysiology of human or mechanism of actions of the agent, you can conduct such studies without submitting an IND to FDA. Instead, you have to submit your protocol to an FDA-approved RDRC. You also have to submit to an IRB (Institutional Review Board), which

Fig. 1 Constructions of guidance documents by FDA concerning medical imaging drug development and radioactive drug clinical research



is the same process as for ordinary clinical research. The definition of “safe” in this regulation means that the administered agent does not have any clinically detectable effect and the radiation dose does not exceed the following limit, which has to be confirmed by the RDRCs:

- In whole body; active blood-forming organs; lens of the eye; and gonads: 3 rem (30 mSv) for single dose; 5 rem (50 mSv) for a cumulative annual dose
- In other organs: 5 rem (50 mSv) for single dose; 15 rem (150 mSv) for a cumulative annual dose

According to the presentation by the FDA personnel of this program in 2010³⁾, 76 RCRCs submitted their reports to the FDA as they are working in 2010 and 628 research protocols were conducted in 2009 within this RDRC program.

This framework of the RDRC program is similar to “clinical research” in Japan which does not require an IND submission to the regulatory authority conducted under the governmental guidelines. However in the U.S., FDA oversees the research within this RDRC program under the legally-defined rules and also the number of protocols and research subjects with summarized characteristics of these studies are annually reported to the FDA from the RDRCs. This point is different from the regulatory framework of Japanese clinical research.

● **IND framework** (Fig. 1, left)

If you conduct a clinical trial of PET drug for new diagnostic drug development or use a PET drug as a tool of measurement of a biomarker in a clinical trial of a therapeutic drug, you have to submit an IND to the FDA for conducting a clinical trial. You also need to get authorization of an IRB. (In case you do not have an intention of development of this PET drug for an approved biomarker, it may be applicable for an IND exemption.)

In 2004, FDA issued the report on the Critical

Path⁴⁾ in which they mentioned about imaging technology as one of the tools for assessment of biomarkers of drug efficacy for facilitating clinical development. At the same time, the FDA issued a set of three guidances for the development of medical imaging drugs (including the agents of PET and SPECT imaging, etc.) for (1) safety assessments⁵⁾, (2) clinical indications⁶⁾; and (3) design, analysis and interpretation of clinical studies⁷⁾. The FDA also issued and finalized in 2009 the PET drug specific regulations of GMP (PET drug GMP) and issued its guidance⁸⁾.

Also in 2006, the FDA issued the Exploratory-IND guidance⁹⁾ which allowed the conducting of the first-in-human study of specific design with administration of smaller doses to human, and based on less preclinical data, compared to traditional phase 1 studies, which typically include a dose escalation design for safety assessment in human. This Exploratory-IND guidance facilitated research using PET not only for biomarker assessment of therapeutic drug trial but also for diagnostic drug development, because the required preclinical data for PET agents were clarified in this guidance.

● **Manufacturing standard**

(GMP and USP823) (Fig. 1)

As for the manufacturing standard, the above mentioned PET drug GMP regulation was intended at first to cover manufacturing of the investigational drug in the IND framework; however, in response to public consultation, this regulation came to cover only manufacturing for clinical use in general practice, after the approval of each PET drug (Actually in later phases of clinical trials NDA applicants will follow PET drug GMP). In the framework of RDRC and IND, the manufacturing standard is not the above PET drug GMP but “USP (United States Pharmacopeia) 823”. This USP 823 was amended to make it compatible with the PET drug GMP. Comparing with PET drug

GMP, USP 823 is a short document and its implementation is rather flexible. In the U.S., monographs and related standards in pharmacopeia are developed by a non-governmental institution named the “United States Pharmacopeial Convention” collaborating with specialists from academic institutes and companies. FDA makes use of the monographs of drugs listed in USP (Aside this exceptional cases of PET drugs in USP, monographs in USP are those of approved ones, reviewed by FDA).

● RDRC and IND (Fig. 1)

The framework of IND in U.S. is similar to clinical trials in Japan under the GCP (Good Clinical Practice) Ordinance covered by the Pharmaceutical Affairs Law but an interesting point is that some strategic researchers in the U.S. make use of both of these IND and RDRC frameworks for development of new PET drugs¹⁾. This means that they conduct clinical research for proof of concept in the RDRC framework and then conduct clinical trials for development aiming at regulatory approval within the IND framework. In Japan some researchers also adopt such strategy to make use of both frameworks of clinical trials under GCP Ordinance and clinical research under guidelines, but it has not become so common in Japanese PET community.

2. Aiming at FDA approval of PET drugs

FDA has provided various opportunities to discuss with the PET community and they provide educational lecture meetings or workshops, collaborating with the Society of Nuclear Medicine (SNM) (since June 2011 “Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: SNMMI”). They encouraged medical institutions to get approvals of PET drugs by the end of 2011 when the PET drug GMP was implemented, if the institutions wanted to use a PET drug in their general clinical practice. If the

institutions did not get approval, they have to use the drug in a research status within the frameworks of RDRC or IND. In this case, the medical institution should not provide a diagnostic examination as a part of clinical practice and should not ask patients for payment.

FDA especially encouraged the institutions to get approvals of the three PET drugs, F-18 FDG, F-18-NaF, N-13 Ammonia and issued guidance to explain necessary information for getting approvals of these specific drugs¹⁰⁾. Among these three, F-18 FDG and F-18 NaF were previously approved (supply of NaF had been terminated), so it is possible for an applicant to apply within the framework of an Abbreviated New Drug Application (ANDA), which is the same as a generic drug application, if the applied indication is in the range of the previously approved one. Even if the indication is different, the applicant can apply based on a retrospective review of the literature, without conducting new clinical trials. Responding to these suggestions by the FDA, the National Cancer Institute (NCI) received approval for an NDA of F-18 NaF in January 2011 and PETNET Solutions also received approval for an ANDA for FDG in February 2011. It is notable that among the literature which supported the NCI’s application, two academic reports of Japanese researchers were included^{11, 12)}.

In Japan, most of the NDA applicants are companies (including small venture companies and Contract Research Organizations), but in the U.S. medical institutions and research institutions are also NDA applicants. In 2011 August FDA issued the PET drug GMP guidance for small businesses¹³⁾. The PET drug is characterized by its short half-life and is not suitable for large-scale production for supplying large areas. Therefore, it is useful that each manufacturing site inside hospitals can get an NDA for their clinical use so that the PET drug is not only supplied by a company.

3. Promoting development of diagnostic drugs and devices

The PET community in the U.S. has also been promoting the development of new PET diagnostic drugs, not only the above mentioned well-known PET diagnostic drugs. In October 2008, the FDA formed the “Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee” to discuss about the conditions for approval of beta amyloid imaging to estimate β -amyloid neuritic plaque density in adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer’s Disease¹⁴). The regulators and three applicant companies: Avid Radiopharmaceuticals; Bayer HealthCare Pharmaceuticals; and GE Healthcare, discussed about the necessary information and design of phase three pivotal studies for approval, based on the presentation of each company’s scientific results of studies up until then. It seems to be a good opportunity to make use of the above mentioned guidance for clinical development of medical imaging agents toward approval. Then according to the FDA’s recommendation, the first of these three companies, Avid Radiopharmaceuticals completed a study to compare brain imaging during the life time of the research subjects and brain autopsy after their deaths and submitted these research results to the FDA for an NDA. At the end of 2010, Eli Lilly purchased Avid. Then in January 2011, the FDA held an Advisory Committee and they made a recommendation for approval on the condition that the applicant should develop an educational program for the method of reading these images to improve the validity of the image results among the physicians. Now the company is preparing such a program, collaborating with specialists in this area. (Later on they developed an educational program and obtained approval. The other two companies also obtained approvals of

amyloid imaging PET drugs and these three are now at the stage of limited public insurance coverage. See the other articles^{15, 16}) for details.)

In addition, the FDA issued a guidance on medical imaging devices and imaging drug/biological products¹⁷). This guidance provides instructions necessary for an NDA submission when some part of the device or drug/biological product is already approved and the applicant is applying for a new indication for some of them. It provides a similar approach as in the case of the co-development strategy for therapeutic and diagnostic drugs focusing on pharmacogenomics. In the case of imaging diagnostics, we should promulgate the harmonized development strategy among diagnostic drugs, diagnostic devices, and therapeutic drugs.

4. Public insurance coverage and accreditation of imaging facilities

As for the public insurance coverage of imaging diagnosis in the U.S., we should first discuss about the process of expanding coverage of the new indications for FDG as the result of the patient registration system. We also have to discuss about the accreditation program of imaging facilities for ordinary imaging practice.

Coverage expansion of new indications for FDG was achieved as the result of the program named the National Oncologic PET Registry (NOPR) which was led by the Academy of Molecular Imaging and the American College of Radiology. This registration program was reviewed by the Department of Health and started in May 2006 and more than 30,000 cases were registered. This project succeeded in showing how the FDG-PET examination influenced physicians’ decision-making for patient management¹⁸). This project was designed in response to the policy of the Centers for Medicare

& Medicaid Services (CMS), named “coverage with evidence development (CED)”, which described their evidence-based reimbursement policy.

Another discussion point is the accreditation program of the imaging facility, which is a part of the Medicare improvement program. It came to be required that imaging facilities (except hospitals, which provide clinical imaging diagnostic examination using advanced imaging technologies, such as PET, SPECT, CT, MRI (but excluding X-ray, ultrasound, as they are not “advanced” technology)), that are reimbursed by the Medicare program have to get accreditation for their imaging procedures by January 2012. It was specified by the Medicare Improvements for Patients and Providers Act (MIPPA).

The CMS authorized three accreditation organizations: the American College of Radiology (ACR); the Intersocietal Accreditation Commission (IAC); and the Joint Commission (JC). Both the ACR and IAC have a history of more than 20 years of accreditation activities since the time before this MIPPA regulation started and the ACR has given accreditation to more than 20,000 facilities. This imaging facility accreditation program excludes hospitals because hospitals have to get general accreditation for all the hospital activities. The JC has been chiefly engaged in this type of accreditation, not specific to imaging. The international section of this JC is the JCI (Joint Commission International), which is well known for their accreditation activities given to the hospitals around the world which welcome medical tourists.

5. Clinical Trial Network

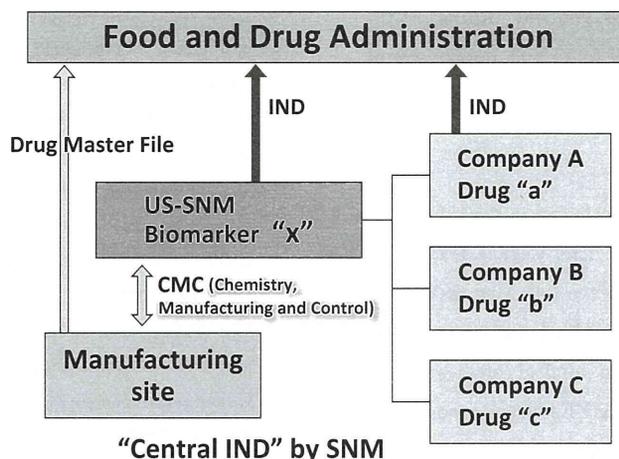
Apart from the above mentioned imaging accreditation for clinical practice, the Society of Nuclear Medicine (SNM), (Now the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: SNMMI) started

the activity of the Clinical Trial Network (CTN). The FDA’s position is that if you use PET imaging for the measurement of drug efficacy during the process of clinical development of therapeutic drugs, you need standardization of the techniques of manufacturing the PET drug and you also need scanner validation. Based on this position, the SNM-CTN (now the SNMMI-CTN) developed a registration and accreditation program of manufacturing sites and imaging sites, collaborating with industries. The SNM submitted an IND for FLT to the FDA and therapeutic drug companies using FLT to evaluate the efficacies of their cancer drug. The SNM is the IND holder of FLT and several companies are able to use this FLT under the cross reference agreement of this IND with the SNM. The SNM is the IND holder of FLT and several companies are able to use this FLT under the cross reference agreement of this IND with the SNM (Fig. 2, Table 1).

At the time of starting this program, the SNM-CTN provided accreditation free of charge, but recently it has begun to charge for scanner validation. Now the SNMMI-CTN supplies their phantom to imaging facilities and the facilities send their imaging data to the CTN, and then specialists collaborating with the CTN review it and write a report. As of 2011, more than 200 manufacturing and 200 imaging facilities had been registered. Ninety-two imaging sites passed the scanner validation and 29 had completed the process and are waiting for the accreditations. In Japan three imaging sites completed scanner validation at the beginning of 2011 (Update information is included in another report¹⁹⁾).

In 2011 August FDA issued a guidance for use of imaging data for the endpoint of clinical trials²⁰⁾.

Fig. 2 “Central IND” strategy by SNM (now SNMMI)



•First, open protocol without detailed description of each therapeutic drug, and then protocol amendment for detailed description of each protocol.

Table 1 SNM, Imaging CRO, therapeutic industry — Each role and collaboration

US-SNM	<ul style="list-style-type: none"> • Scanner/manufacturing validation, education, standardization • Policy, methodology, open information • Equality, credibility
Imaging CRO	<ul style="list-style-type: none"> • Specific technology of imaging • Detailed job responding needs of company • Accumulation of knowledge and information inside the company
Therapeutic drug company	<ul style="list-style-type: none"> • Their interest is therapeutic drugs, not biomarkers • Biomarker issue is committed to SNM • Annual fee to SNM + cost for each protocol

6. Conclusion

As described above, the new regulatory framework of PET examination in the U.S. had been developed by the end of 2011 and we will be able to see the outcomes of this newly developed framework from the end of 2011 through the year of 2012 (Please see the other reports to find the outcomes ^{15, 16, 19}).

In Japan, the Molecular Imaging Strategic

Committee was established by the Japanese Society of Nuclear Medicine in 2011 and developed standardization guidelines for manufacturing, safety evaluation, and clinical development, learning from the U.S. framework. In the August of 2011, they started public consultation concerning this guideline and it will be finalized in October 2011 (This was authorized and then they started manufacturing audit and scanner validation programs). The Japanese PET community is now at the starting point of a new era to promote the use of PET

molecular imaging for diagnostic and therapeutic drug development as well as general clinical practice, and finally to contribute to the improvement of public health.

Acknowledgement

We deeply appreciate the specialists in the U.S., some of them appear in this article. This English translation and publication is supported by the following task force. Ministry of Health, Labor and Welfare, 2014 fiscal year: Regulatory science concerning clinical application of nuclear medicine diagnosis using PET drugs produced by an in-house PET drug synthesizer.

References

- 1) Kurihara C, Inoue T. Commentary on the interview with Prof. David Yang PET molecular imaging in the RDRC system and drug development in United States. *Rinsho Hyoka (Clin Eval)*. 2010; 38(2): 353-8. Japanese.
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry and Researchers: The Radioactive Drug Research Committee: Human Research without an Investigational New Drug Application. August 2010.
- 3) Fejka R. Update on the Radioactive Drug Research Committees. Proceedings of the 2010 Annual Meeting, Society of Nuclear medicine; 2010 Jun 5-9; Salt Lake City, U.S..
- 4) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Innovation Stagnation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. March 2004.
- 5) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Developing medical imaging drug and biological products. Part 1: Conducting safety assessments. June 2004.
- 6) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Developing medical imaging drug and biological products. Part 2: Clinical indications. June 2004.
- 7) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Developing medical imaging drug and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. June 2004.
- 8) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance: PET Drug-Current Good Manufacturing Practice (CGMP). December 2009.
- 9) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry, Investigators and Reviewers: Exploratory IND Studies. January 2006.
- 10) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance: PET drug applications – Content and format for NDAs and ANDAs. August 2011.
- 11) Aratake M, Yoshifumi T, Takahashi A, Takeuchi R, Inoue T, Saito T. Evaluation of lesion in a spontaneous osteonecrosis of the knee using 18F-fluoride positron emission tomography. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009; 17(1): 53-9.
- 12) Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, Yayama T, Kawahara H, Kobayashi S, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, Baba H. Effects of alendronate on bone metabolism in glucocorticoid-induced osteoporosis measured by 18F-fluoride PET: a prospective study. *J Nucl Med*. 2009; 50(11): 1808-14.
- 13) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance: PET Drug-Current Good Manufacturing Practice (CGMP) (Small Entity Compliance Guide). August 2011.
- 14) U.S. Food and Drug Administration, CDER 2008 Meeting Documents, Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder08.html#PeripheralCentralNervousSystem>
- 15) Kurihara C, Inoue T. New regulations of PET drugs in the U.S. and the trends in FDA approvals – PET Drug American Dream World History: The 1st Report –. *Rad Fan*. 2013; 11(8): 108-11. Japanese. English translation is available from: http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w47-w54eng.pdf

- 16) Kurihara C, Inoue T. Insurance coverage of PET drugs and imaging accreditation in U.S. — PET Drug American Dream World History: The 3rd Report —. *Rad Fan.* 2013; 11(10): 86-9. Japanese. English translation is available from: http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w63-w71eng.pdf
 - 17) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry: New contrast imaging indication considerations for devices and approved products. December 2009.
 - 18) Lindsay MJ, Siegel BA, Tunis SR, Hillner BE, Shields AF, Carey BP, Coleman RE. The National Oncologic PET Registry: expanded medicare coverage for PET under coverage with evidence development. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(4): 1109-13.
 - 19) Kurihara C, Inoue T. PET drug clinical trials and networking strategy for development — PET Drug American Dream World History: The 2nd Report —. *Rad Fan.* 2013; 11(9): 118-21. Japanese. English translation is available from: http://homepage3.nifty.com/cont/43_1/w55-w61eng.pdf
 - 20) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Standards for Clinical Trial Imaging Endpoints. August 2011. (Draft Guidance)
- (Published March 24, 2015)

* * *



Translation

New regulations of PET drugs in the U.S. and the trends in FDA approvals

— PET Drug American Dream World History: The 1st Report —^{*1}

Chieko Kurihara¹⁾ Tomio Inoue²⁾

1) Molecular, Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

2) Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

Abstract

In the U.S. (United States), new regulations for PET (Positron Emission Tomography) drugs went into effect in June 2012, which enforced GMP (Good Manufacturing Practice) regulations specific to PET drugs (PET drug GMP) common between industries and medical/research institutions. Several medical/research institutions have obtained FDA (Food and Drug Administration) approvals for PET drugs under this new regulatory system.

In this first report of the series, we introduce the latest status of the PET community and regulatory environment in the U.S.

Key words

PET (Positron Emission Tomography), GMP (Good Manufacturing Practice), FDA (Food and Drug Administration), IND (Investigational New Drug application), NDA (New Drug Application)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2015 ; 43 : W47-W54. [Epub ahead of the issue publication]

^{*1} This article is an English translation of the article originally written in Japanese and published in *Rad Fan.* 2013; 11(8): 108-11, under the permission of the publisher, Medical Eye. The information included is not completely identical with the original one and has not been updated since the time of original publication except for some of the important information subsequently added.