

《シンポジウム V》

新しい放射性薬剤の許認可における課題

司会の言葉

久保敦司 (慶應義塾大学)
佐治英郎 (京都大学薬学部)

核医学の活性化の一役を担うものは、新しい放射性薬剤の開発である。特に、最近の molecular-imaging (分子イメージング) の研究が活発になるに伴い、その先端的役割を占める核医学の使命は放射性薬剤の開発をもって果たす事ができると言っても過言ではない。

しかし、本邦での放射性薬剤の開発に際しては、その許認可体制にいくつかの課題があり、この事が開発意欲を減じるとともに、開発自体を困難にしていると言わざるを得ない。このシンポジウムではその課題を具体的にとりあげ、それに対して日本核医学会として今後どのように対応し、活動していくべきかを問うものとした。

最初に、基調講演『日本の放射性医薬品の認可体制の現状と法規制』を厚生労働省の審議官にお願いし、上記の課題を浮き彫りにしていただく。ここでは、放射性薬剤の取り扱いや一般大衆が感じている《核医学診療》などについて、日本独自の見解が明らかにされる事と思う。

次に、核医学としては先陣を拝するアメリカでの放射性薬剤の許認可体制について説明を頂く。

ここでは、核医学診療だけでなく、リサーチツールとして用いる放射性薬剤に対する許認可体制についても触れていただくことで、日本との相違点が明らかになると思う。

更に、上記のアメリカでの許認可体制を参考にして日本で作られているガイドラインを含めて、《日本における許認可の状況と解決への取り組み》を述べていただく。ここでは、アイソトープ協会と日本核医学会とが連携して作成している放射性薬剤の許認可に必要なガイドラインの特徴と日本独自の努力とが説明されると思う。

最後に、急速な勢いで開発が進められながらも現場での(人への)応用が難しいPET製剤の認可について、新たな課題を提示していただく。ここでは、最初の基調講演を受けて、これまでの法体制と現実の開発状況との間に横たわる乖離について説明がなされると思う。

本シンポジウム終了後には、日本において新しい放射性薬剤を開発・応用していくには、どのような努力とシステム作りが必要かを、理解して頂けるものと期待している。

《シンポジウム V》

1. 基調講演：日本の放射性医薬品の薬事法規制と承認・許可について

佐藤 岳 幸

(厚生労働省 医薬食品局審査管理課)

わが国において、薬事に関する規制は、薬事法を中心に諸法令に基づき運営されている。薬事法は、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医薬品等の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、国民の保健衛生の向上を図ることを目的としている。また、放射性医薬品を含む医薬品を製造販売するためには、品目ごとに製造販売承認を取得しなければならない。

薬事法は、21世紀にはいり、「① 医療機器の安全対策の抜本的な見直し」、「② 『バイオ・ゲノムの世紀』に対応した生物由来製品の安全確保対策の充実」及び「③ 医薬品の市販後安全対策の充実と承認・許可制度の見直し」を大きなポイントとして見直しを行い、2002年に「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律」として公布された。この法律の改正の施行は、いくつかの段階に分けて行われたが、最終的には本年4月1日に施行された。この薬事法の見直しにより医薬品の承認・許可制度などが大幅

に改正され、「製造輸入販売業」から「製造販売業」への業体系への変更、安全管理基準（GVP）及び品質保証基準（GQP）に則った市販後安全対策の実施が求められるようになった。

さらに、法制度だけではなく、承認審査体制についても2004年を境に大幅な変更が行われている。2004年4月1日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構が発足し、これまで「国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター」が実施していた承認審査業務と「医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構」が実施していた治験相談業務や調査業務、そして「財団法人医療機器センター」の一部の調査業務（医療機器関係）を統合し、「審査センター」という一つの組織として、承認審査体制の整備・承認審査の迅速化を目指した体制の構築が行われた。

今回の講演では、現在の放射性医薬品の薬事法規制と承認・許可制度について説明するとともに、現行の承認制度の下、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の放射性医薬品の承認審査を通して出てきた問題点について指摘したい。

《シンポジウム V》

2. 米国における新規放射性薬剤の取り扱い

中 村 佳代子

(慶應義塾大学放射線科学教室)

米国では放射性薬剤の認可に関していくつかの指針や規制がFDAのもとに提示されている。例えば、放射性医薬品を開発・市販する企業向けのものとしては：Guidance for Industry on Medical Imaging Drugs and Biological Products; Part 1: Conducting Safety Assessments; Part 2: Clinical Indicationsがその代表である。2004年4月の改訂版を参考にして、日本でもこれに類似したガイドラインが作成されつつある。ここでのMedical Imaging Drugsとは造影剤なども含まれているために、放射性薬剤としては不平等の条件を提示されている項目も見受けられる。すなわち、放射性薬剤特有の《微量》という特長が生かされないので、一般の医薬品と同様の規準で安全性や薬理を問われる場合がある。特にここでの放射性薬剤は標識母体であるリガンド、ペプチド、抗体などと、標識核種である ^{99m}Tc や ^{123}I などを別々に取り扱っており、標識母体の薬理作用をも検討しなければならない不合理性がある。この点に関しては、アメリカ核医学会やその分科会のRadiopharmaceutical-CouncilがFDAと協議を重ねている。

放射性薬剤としての評価はRegulation for in Vivo Radiopharmaceuticals Used for Diagnosis and Monitoringに詳しい。ここでは、放射性薬剤を単に《診断》としての製剤だけでなく、《トレーサー》としても扱っている点に特徴がある。また、評価項目としては、通常的一般薬と同様にEconomic-Impactを、また、RIとしてEnvironmental-Impact

をも挙げている事は注目に値する。

最近、開発競争のめまぐるしいPET製剤に関しては、主に《Positron Emission Tomography Drug Products; Safety and Effectiveness of Certain PET Drugs for Specific Indications》が取り扱う。院内製剤である特徴を生かし、GMP規準にあった施設で作成されることを第一の認可規準としており、州の決定をFDAが尊重する形をとる。また、Indicationsについても、通常の多施設治験よりは文献情報を重視して決定している。

更に、リサーチを目的として使用する新規放射性薬剤に関しては、The Radioactive Drug Research Committee: Academic Research or Drug Development Toolがその評価を行っている。FDAが認可した委員によって構成されており、IND(Investigative New Drug Application)では、取り扱わない《純》研究目的に使用する放射性薬剤のみを評価している。2003年に申請され、当該の委員会にて認可されたイメージング製剤は全体の82%であり、その内、PET製剤が77%を占める。一般新薬の代替としてPET標識製剤を用いて、その薬理動態を解析する研究が多いとされているが、ここでも、薬理作用を生じるほどの投与量での検討の是非をめぐって議論が重ねられている。

米国での治験の特徴は、常に、関連学会とFDAやその下部組織との相互コミュニケーションがなされつつ指針や規制が作られていくことであり、見習いたい部分が多くある。

《シンポジウム V》

3. 我が国における許認可の状況と解決への取り組み

本 田 憲 業

(埼玉医科大学総合医療センター 放射線科)

我が国ではI-123 BMIPP, I-123 MIBGの認可以来、10年以上も新しい放射線医薬品が一品目も上梓されていない。この間、欧州や米国においては、ソマトスタチン受容体に結合する放射性医薬品(In-111 Pentetreotide, Tc-99m Depreotide (Neotect))、血栓シンチグラフィ製剤(Tc-99m apcitide (Accutect))、炎症シンチグラフィ製剤(Tc-99m 標識抗CD15モノクローナル抗体 (NeuroSpec) の様な診断用製剤はもちろん、モノクローナル抗体による治療用放射性医薬品(Y-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin))も認可されている。放射性医薬品の存在は核医学に決定的な影響をもたらすことは当然であり、我が国の核医学の振興や普及に、放射性医薬品の認可の遅れが大きな足かせになっている。

日本核医学会は、日本アイソトープ協会、放射性医薬品各社と共同して、この現状を改善すべく、委員会(委員長 久保敦司慶應大学教授)を形成して、診断用放射性医薬品の認可についてのガイ

ドライン(診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン)を作成した。ガイドラインの骨子は、1) 診断用放射性医薬品は、トレーサ量の投与であるので、標識化合物の薬理作用は無視できる、2) トレーサとしての性質から、薬物の体内分布や動態が容易に把握できる、3) 米国およびECにおいて一般医薬品と診断用放射性医薬品とは異なった臨床評価ガイドラインが存在する、4) 我が国においても諸外国と同様な診断用放射性医薬品臨床評価のガイドラインが必要、5) このガイドラインは国際協調上も必要、であった。

委員会の診断用放射性医薬品の臨床評価ガイドライン案は平成15年12月厚生労働省に提出され、平成16年7月、同省からコメントが寄せられた。同コメントを検討した改訂版を平成16年12月に再提出して今日に至っている。

シンポジウムでは、上記ガイドラインを発表・解説すると同時に、会員諸氏のご批判を仰ぐ予定である。

《シンポジウム V》

4. 放射性薬剤の開発とRDRC、Phase 0
－日本核医学会倫理委員会報告－

井上 登美夫

(横浜市立大学大学院医学研究科 放射線医学)

わが国では、研究施設が独自に放射性薬剤を開発し臨床研究を行う枠組みは各施設の倫理委員会、IRBなどが対応し、医師の責任のもとにひとへの投与が行われている。近年、分子イメージングの研究が促進されるにあたり、様々なPET薬剤が合成され臨床研究に進む可能性がある。この傾向は、わが国での国家プロジェクトとしての分子イメージング研究が開始されることもあいまって、臨床研究が加速化されることも考えられる。一方で、分子イメージングの研究推進の目的のひとつにマイクロドosingの概念を導入したいいわゆる"Phase 0"を実施する具体的なツールとしてのPETの役割が期待されている。欧州ではすでに"Phase 0"が実践され、米国でもFDAが探索INDのガイダンス案を出し、マイクロドosingの概念を基盤とした臨床治験の推進を図ろうとしている。マイクロドosingの具体的な測定技術として、 ^{14}C 標識薬剤を用いるAMS(加速器質量分析法)も広義に解釈すれば核医学あるいは放射線医学の領域が研究対象として今後の普及に尽力すべ

き技術と思われる。

米国では1975年よりRDRC(radio-active drug research committee)というFDAに認定された形の施設内委員会があり、その委員会とIRBを経てその施設で開発された世界初の放射性薬剤をひとに投与する臨床研究が認められていた。トレーサ量で副作用がない核医学のみの特権でもあった。RDRCの本来の目的は放射線被曝測定を目的とするものであるが、一定数の患者を対象とするため放射性診断薬開発のスクリーニング的な機能も果たしていた側面があった。本学会の倫理委員会ではRDRCとPhase 0と放射性薬剤の関連について最近の動向について調査を行ったのでその結果を報告する。

RDRCも"Phase 0"のいずれの制度も存在していないのがわが国の現状である。今後分子イメージング研究から創生されるであろう新薬(診断薬および治療薬)を安全にかついち早く患者に投与できる制度の確立を検討すべき時期に来ている。