

## 臨床研究法への対応に関する日本核医学会への提言

(日本核医学会 臨床研究法対応作業部会 (WG) 作成)

2018年5月24日

### 序文：

平成29年4月14日に公布された臨床研究法は、医薬品を人に対して用いてその有効性・安全性を明らかにする臨床研究を対象に平成30年4月1日から施行されている。同法令のうち、未承認の医薬品・医療機器を対象とする特定臨床研究の実施は、厚生労働省が認定する認定臨床研究審査委員会での承認が必要であり、違反に対する罰則が設けられている。放射性同位元素を用いた製剤の中には、PET製剤をはじめ研究施設内（院内）で製造や調整を行う製剤・合成装置が多くあり、自施設内で使用を完結する場合であっても未承認の医薬品・医療機器の範疇として特定臨床研究の対象となる可能性が非常に高い。また、本法令に先んじて平成26年12月22日に厚生労働省・文部科学省が示した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（医学系指針）」は被験者保護を重視しており、侵襲と介入を伴う臨床研究における安全性の確保を強く求めている。その結果、従来は投与物質量が少なく比較的风险が低いとされてきた放射性製剤を使用した臨床研究も倫理審査が厳格化し、院内製造する放射性製剤の品質・管理がこれまで以上に必要となっている。さらに今回の臨床研究法では、国が目指す審査機関のセントラル化の中で、外部から見た院内製造の未承認放射性製剤の安全性基準の透明性を高め、管理基準を明確化し、研究内容の信頼性を高めていく努力が一層必要になったと考える。

本WGでは上記の背景を鑑みて、特に特定臨床研究への申請数が多いと思われる院内製造の未承認PET製剤を用いた臨床研究について、WGメンバーが所属する10施設に対し実態調査を実施した。その結果、特定臨床研究の対象として審査側からの指摘が想定される核医学特有の問題点がいくつか抽出された。これらを踏まえ、かつ新法令による研究現場の混乱や負担増加が研究環境の萎縮を招き、核医学臨床研究の発展を阻害し、国民の不利益が発生しないよう、日本核医学会が対応し、支援が必要と思われる点について提言したい。本提言内容は、今後検討されるべき他の未承認の新規放射性製剤（SPECT製剤、核医学治療薬など）を用いた臨床研究の新法令への対応においても参考になると思われる。

### <院内製造の未承認PET製剤を用いた臨床研究に関する日本核医学会への提言の概要>

1. 院内製造の未承認PET製剤の製造基準の典拠の明確化と審査支援
2. 出荷後の製剤の試験薬管理に関する教育・指導
3. 認定臨床研究審査委員会への研究申請における核医学関連項目への支援体制
4. 臨床研究法実施後の問題点に対する厚生労働省との積極的な交渉

## 1. 院内製造の未承認 PET 製剤の製造基準の典拠の明確化と審査支援

背景：国会審議や各施設の倫理委員会の見解から、認定臨床研究審査委員会は ICH-GCP（「医薬品の臨床試験の実施に関する省令（GCP 省令）」）準拠下での試験実施を求められると思われる<sup>1)</sup>。その場合、申請時に試験薬概要書（製品標準書）の提出が求められ、未承認の院内製造 PET 製剤の場合も同様である。試験薬概要書は認定臨床研究審査委員会の審査だけでなく、モニタリング、監査の対象となる可能性が高い。日本核医学会では、PET 医薬品を用いる臨床研究の製造、非臨床安全性、臨床評価に関する中核となる基準を発表してきた。しかし、製造基準関連のガイドラインは複数存在し、収載されている PET 製剤各条も少ないため、未収載の PET 製剤を用いた臨床研究では品質試験の規格値などの典拠について研究責任医師が明確に回答することは困難である。結果として、審査上は不明確な基準と捉えられかねない状況にある。また、今回の法令に合わせて「臨床研究に用いる医薬品の品質の確保に必要な措置について（以下、品質確保通知）」が通達されたが、放射性製剤として非臨床試験や参考品の保管による品質の検証はどこまで対応すべきか明確でなく、各施設が苦慮する状況が予想される。

提言 1：未承認の院内製造 PET 製造基準のガイドラインについては品質試験の典拠がしやすいよう適切な統合を行い、試験薬概要書への記載方法について指針をだし、教育指導を行うことを提言する。

提言 2：毒性試験を含めた適切な非臨床試験による検証をどこまで行うべきかについて、現在ある非臨床安全性基準をさらに検討し、first-in-human 製剤、成熟技術認定製剤、その他の既存の製剤などの種類別に学会の方針を明確にすることを提言する。また、被験物質の有効成分の毒性試験結果の既報値があるものについてはその資料をデータベース化し、引用可能にすることを提言する。

提言 3：製造後の参考品の保存期間と検証可能・不可能な項目については、放射性製剤の特性を踏まえた対応方法に関する指針をだすことを提言する。

提言 4：試験薬概要書は認定臨床研究審査委員会の審査、モニタリング、監査の対象資料として改訂履歴作成や版番号管理を求められる。学会の指針として文書管理の方法を教育指導することを提言する。

提言 5：試験薬概要書の内容を審議する専門性の高い放射性薬剤安全委員会が自施設に無い場合、認定臨床研究審査委員会への直接申請に困難が予想される。学会として事前審議を請け負う委員会の設置を提言する。

提言 6：上記の提言 1～4 に関連して、試験薬概要書の雛型を学会が作成し、提供することを提言する。

## 2. 出荷後の製剤の試験薬管理に関する教育・指導

背景：品質確保通知は製造に関する記載のみであるが、前述のごとく ICH-GCP に準拠した試験実施の場合は出荷後の製剤の管理も審査対象となる。しかし、製造出荷後の試験薬管理に対する意識は高いとは言えない。

提言 7：核医学では放射エネルギーを基本とした試験薬管理を日常とし、また出荷後の余剰製剤の二次利用（動物実験やファントム実験などへの流用）に対しても敷居が低い、ICH-GCP に基づいた管理手順に概念を切り替えるべきと思われる。そのために必要な運用方法を学会指針として呈示し、教育指導することを提言する。

提言 8：上記の提言 7 に関連して、試験薬管理に必要な標準手順書や管理文書の様式について、学会が雛型を作成し、提供することを提言する。

### 3. 認定臨床研究審査委員会への研究申請における核医学関連項目への支援体制

背景：「臨床研究法施行規則」によると、認定臨床研究審査委員会は学術団体も設置可能であるが、4 名以上の事務員による運営など、経費やマンパワーの面で日本核医学会内の設置は困難と思われる。しかし、核医学に関連した内容についての専門的な相談支援体制は学会内に設立し、臨床研究法の施行後も核医学研究の推進に積極的に貢献すべきと思われる。

提言 9：未承認の院内製造 PET 製剤を使用する臨床研究での製造や品質管理等の相談窓口を、特に薬剤関係の委員会などを中心に設置することを提言する。

提言 10：申請予定の未承認の院内製造 PET 製剤による臨床研究の倫理性・法適合性について、日本核医学会の倫理委員会内に相談窓口を設けることを提言する。ただし、これらの判断については、自施設の臨床研究支援組織や申請予定の認定臨床研究審査委員会事務局による回答が優先される場合もあるため、その意見を尊重すべきと思われる。

提言 11：特定臨床研究の対象となる、承認済み製剤や医療機器の異なる用量・用法による臨床研究については、販売会社が提供する安全性情報を基に当該の認定臨床研究審査委員会の審査を受けることになるが、核医学の専門家の意見が必要な場合の相談窓口を設けるべきと思われる。

提言 12：認定臨床研究審査委員会の審査で核医学関係の技術専門員が必要な場合、日本核医学会が派遣可能な体制を構築することを提言する。

### 4. 臨床研究法実施後の問題点に対する厚生労働省との積極的な交渉

背景：未承認の院内製造 PET 製剤を用いた研究の中には薬物の性能を明らかにすることが目的ではなく、人体の病態生理メカニズムを観察することを目的とする研究もある。このような研究は特定臨床研究に含まれないとの考えが国会の質問主意書に対する首相答弁（閣議決定）で示されている<sup>2)</sup>。また、放射性製剤の特性が品質確保通知に

そぐわない部分も存在する。これらの点を含め、法令の施行後には研究申請から試験実施のあらゆるプロセスで様々な問題点が表出すると予想される。

提言 13：放射性製剤を用いた臨床研究の利点が損なわれるようなことがないよう、放射性薬剤の特性を踏まえた適切な制度運用について日本核医学会が厚生労働省と積極的に交渉し、状況によっては法令の改正を含む対応を求める活動を行うことを提言する。

提言者：日本核医学会 臨床研究法対応作業部会（臨床研究法対応 WG）

委員長：下瀬川恵久

担当理事：伊藤浩

委員：岡沢秀彦、加藤隆司、栗原千絵子、栗原宏明、志賀哲、高野晴成、中本裕士、山本由佳、脇厚生

参考資料：

- 1) 答弁第 321 号、内閣衆質 190 第 321 号（平成 28 年 6 月 7 日）、衆議院議員群和子君提出臨床研究法案に関する質問に対する答弁書（答弁者：内閣総理大臣 安倍晋三）、三の 1 について。
- 2) 答弁書第 10 号、内閣参質 191 第 10 号（平成 28 年 8 月 15 日）、参議院議員川田龍平君提出臨床研究法案に関する質問に対する答弁書（答弁者：内閣総理大臣 安倍晋三）、三の 1 について。