

R I の医薬品としての利用促進について (現状整理・論点提示)

令和 4 年 2 月 1 日
内閣府 原子力政策担当室



放射性医薬品をめぐる規制・法制度に係るこれまでの意見（１）

- 放射線規制の問題に関して取り組むことが大事。例えば、変更申請等に時間がかかるなどの問題を1つ1つ解決していくことが必要。
- 治験をどのように進めていくかの枠組みを含め、法律関係についてしっかり議論することが必要。
- 医師が薬事申請を行うとする際、医療法、RI法、臨床研究法等の法律を詳しく知らなければならないことに、ハードルの高さを感じた。
- 放射線規制と医薬品規制、複数の法令に基づく規制が別の方向を向いており、その間を渡り歩くのが大変な状況。
- 必要な非臨床試験の内容について、放射線医薬品に関しての文書は「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)(診断薬GL)」のみ存在しているが、治療薬についての文書は発出されていない。PMDAにも放射性医薬品の部局、抗腫瘍薬の部局はあるが、放射性医薬品かつ抗腫瘍薬の部局はない。
- RI規制法及び医療法では、医療用PET4核種(C-11・N-13・O-15・F-18)標識薬剤は特例で、放射能減衰後RI管理区域外に持ち出し可能だが、それ以外の核種は放射能減衰後RI管理区域外に持ち出せない。そのため、日本国内では開発過程で必要な非臨床試験等が自由に実施できない。RI規制法・医療法の改正により、放射能が一定のレベル(クリアランス)以下まで減衰すれば、医療用及び治験目的での利用核種はRI管理区域外に持ち出し可能とする、とすることはできないか。現状は「必要ならその都度申請、特例として認めれば可能」だが、時間的労力的ロスが大きく、開発品の価値が大きく減少する。
- 欧米において、放射性医薬品に特化した承認基準にかかるガイドラインを作成中であり、日本もこの動きに遅れずに乗っていくことが必要ではないか。
- 国内外の製薬企業が薬事申請の利用しやすい形で α 核種を利用できるように、原薬等登録原簿への承認申請を政府主導で進めるべきではないか。
- アカデミアやアカデミア発ベンチャー企業による新規開発の放射性薬剤の承認申請をサポートする体制を構築すべき。
- 様々な薬事申請関係専門職があるが、RIについては育っていないのが現状。
- ルタテラについて、使えるようになるまで、5年を要した。このような状況が改善されなければ新薬は出てこないのではないか。

放射性医薬品をめぐる規制・法制度に係るこれまでの意見（２）

- ルタテラについては、非密封RIだが、一時管理区域での投与が認められた。RI治療病室が増えない中、これまでの核医学治療・小線源治療も一時管理区域での投与・加療に移行することはできないか。
- がん診療連携拠点病院には、RI治療病室の設置を指定要件化し、設置を促すことなどはできないか。
- 退出基準の算出を行う際、一般公衆の被ばく・介護者の被ばくに係る基準値そのものは海外と日本でそう変わりはないが、日本では安全性の観点に過度に考慮した計算方法になっており、時間・コストがかかり、結果として放射性医薬品の利用をあきらめざるを得ない現状にあるため、改善が必要ではないか。
- $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータは流通過程により、ジェネレータの規制法令が異なり、煩雑であることが、学協会における懸念になっている。また、既存のPET製剤は法令に従い7日間保管することで、非放射性廃棄物とできるが、 ^{68}Ga は当該規定が整備されていないことから、学協会から法令整備が望まれている。現場でも、非常に混乱した状況になっていると感じる。
- 欧米ではトリウム227で標識された放射性医薬品の開発が行われており、我が国においても導入が期待されているが、トリウムは炉規法の管理下にある。医療機関で使用するトリウムの適切な定義量が検討されておらず、 ^{227}Th 標識医薬品の製造や使用をする際に必要となる構造設備基準等が定められていないことが課題。
- X線による患者の医療被ばくについては、我が国は世界の中でも非常に高い。医療従事者の線量管理が徹底されていないという問題もある。RI利用促進と規制の両輪がうまくかみ合って進んでいくことが必要。
- 出口規制のためのレギュラトリーサイエンスが重要。
- 施設（病院）内で放射性医薬品を製造する場合、第三者認証システムによる質の担保が必要になると考える。診断薬と異なり治療薬の場合はあちこちで作ると質の差異が生じうることを懸念。

放射性医薬品 開発・承認の現状（効能追加を除く）

第3回専門部会 資料3(東委員資料)より

国内で保険収載ないし製造販売承認されている13効能14品の放射性医薬品（2000年以降）										初論文から保険収載までの経過年数		
診断薬・治療薬	対象領域	効能効果	核種	薬品名	登録商品名	海外承認 (FDA,EMA)	製造販売承認	保険収載	開発国	開発年	世界	国内
									初論文PubMed掲載			
診断薬	脳	局所脳血流シンチ	I-123	イオフェタミン(123I)	イオフェタミン注	?	2002	2002	USA	1980	?	-
診断薬	脳	てんかん焦点の診断	I-123	イオマゼニル	ベンゾダイン注	?	2004	2004	オランダ	1990	?	14
診断薬	腫瘍、心臓、脳	悪性腫瘍診断、虚血性心疾患、てんかん診断	F-18	フルオロデオキシグルコース	FDGスキャン注	腫瘍1998、てんかん1994	2005	2005	USA	1977	17	28
治療薬	腫瘍	転移性骨腫瘍の疼痛緩和	Sr-89	塩化ストロンチウム	メタストロン注	1986	2007	2007	ベルギー	1942	44	65
診断薬	腫瘍	低悪性度B細胞性リンパ腫 放射免疫診断薬	In-111	イブリットマブチウキセタン	ゼヴァリンインジウム 静注セット	2002.02	2008	2008	USA	2000	2	8
治療薬	腫瘍	低悪性度B細胞性リンパ腫 放射免疫治療薬	Y-90	イブリットマブチウキセタン	ゼヴァリンイットリウム 静注セット	2002.02	2008	2008	USA	2000	2	8
診断薬	脳	ドーパミントランスポートシンチ	I-123	イオフルバン(123I)	ダットスキャン静注	2013.05	2013	2013	イタリア	2003	10	10
診断薬	腫瘍	神経内分泌腫瘍のソマトスタチン受容体診断	In-111	インジウムペンテトレオチド	オクトレオスキャン静注用セット	1994	2015	2015	オランダ	1991	3	24
治療薬	腫瘍	骨転移のある去勢抵抗性前立腺がん	Ra-223	塩化ラジウム (223Ra)	ゾーフィゴ静注	2013.05	2016	2016	ルウェー	2003	10	13
診断薬	脳	アミロイドイメージング剤	F-18	フルルベタビル	アミヴィッド静注	2012.04	2017	未収載	USA	2009	3	-
診断薬	脳	アミロイドイメージング剤	F-18	フルメタモル	ビザミル静注	2013	2017	未収載	ベルギー	2009	4	-
診断薬	腫瘍	脳腫瘍(神経膠腫)の診断	F-18	フルシクロピン	アキュミン静注	2016	2021	2021	USA	1999	17	22
治療薬	腫瘍	ソマトスタチン受容体陽性神経内分泌腫瘍	Lu-177	ルテチウムオキシドトレオチド(177Lu)	ルタテラ静注	2017	2021	2021	オランダ	2001	16	20
治療薬	腫瘍	褐色細胞腫、パラガングリオーマ	I-131	ヨードベンジルグアニジン(131I)	ライアットMIBG-I131静注	2018	2021	2021	USA	1980	38	41

国産放射性治療薬では最近まで国内治験さえなかった
 国産放射性医薬品（診断薬・治療薬とも）の開発承認なし
 販売停止・供給停止の放射性治療薬もあり

→ 「魔の川」
 → 「死の谷」
 → 「ダーウィンの海」



「核医学治療・標的アイソトープ治療の現況と課題」



TRT製剤開発における非臨床試験の問題点

- ① **クリアランス問題**： RI規制法及び医療法では、医療用PET 4 核種（C-11・N-13・O-15・F-18） 標識薬剤は特例で、放射能減衰後RI管理区域外に持ち出し可能も、それ以外の核種は放射能減衰後RI管理区域外に持ち出せない。そのため、日本国内では開発過程で必要な非臨床試験等が自由に実施できない
- ② 「**必要な非臨床試験の内容**」→一般的な薬剤：決まりはない、治療薬ごとに異なる
 - ・ 放射性医薬品は一般医薬品ガイドラインでは適用除外とされることが多い。
 - ・ 一方、放射性医薬品についての文書は「**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（診断薬GL）」のみ。
 - ・ 診断薬GLでは、非臨床試験において **4 種の物質（有効成分、有効成分と同一の構造を有する非放射性化合物、それを適当な放射性核種で標識した化合物、標識前のリガンド）** が記載。
 - ・ **治療薬に関する文書**は発出されていない。
 - ・ 診断と治療では医薬品としての戦略が異なるが、治療用放射性医薬品の品質・安全性評価の考え方が示されていない。
 - ・ PMDAにも放射性医薬品の部局、抗腫瘍薬の部局はあるが、**放射性医薬品かつ抗腫瘍薬の部局はない。**
 - ・ α線放出核種²¹¹At、²²⁵Acは**安定同位体が存在しない**上に、臨床に使用できる**イメージングに適した放射性同位体も存在しない**

2019.8月FDAからガイダンス発出
2018.11月EMAからガイダンス案が発出

令和2年度AMED医薬品等規制調和・評価研究事業
「治療用放射性医薬品の品質・安全性評価に関する研究」
国立医薬品食品衛生研究所 蜂須賀暁子

放射性医薬品の非臨床試験に係る欧米のガイドライン策定の動き

2018年11月

- EMA(欧州医薬品庁)が、Guideline on non-clinical requirements for radiopharmaceuticals (放射性医薬品の非臨床要件に関するガイドライン)の案を公表。
- 当ガイドライン案では、製造承認や臨床試験の申請のため、診断用だけでなく治療用も含めた放射性医薬品の非放射性部分に関して提出されるべき非臨床データについて提示。

2019年8月

- FDA(アメリカ食品医薬品局)が、Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry (腫瘍治療用放射性医薬品: 非臨床試験及び添付文書に関する勧告)を公表
- がん治療を目的とした放射性医薬品を開発するための適切な非臨床試験プログラムに関して、申請者を支援する情報及び添付文書に記載すべき事項の勧告について提供することが目的。

Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

August 2019
Pharmacology/Toxicology

FDAによるガイドライン

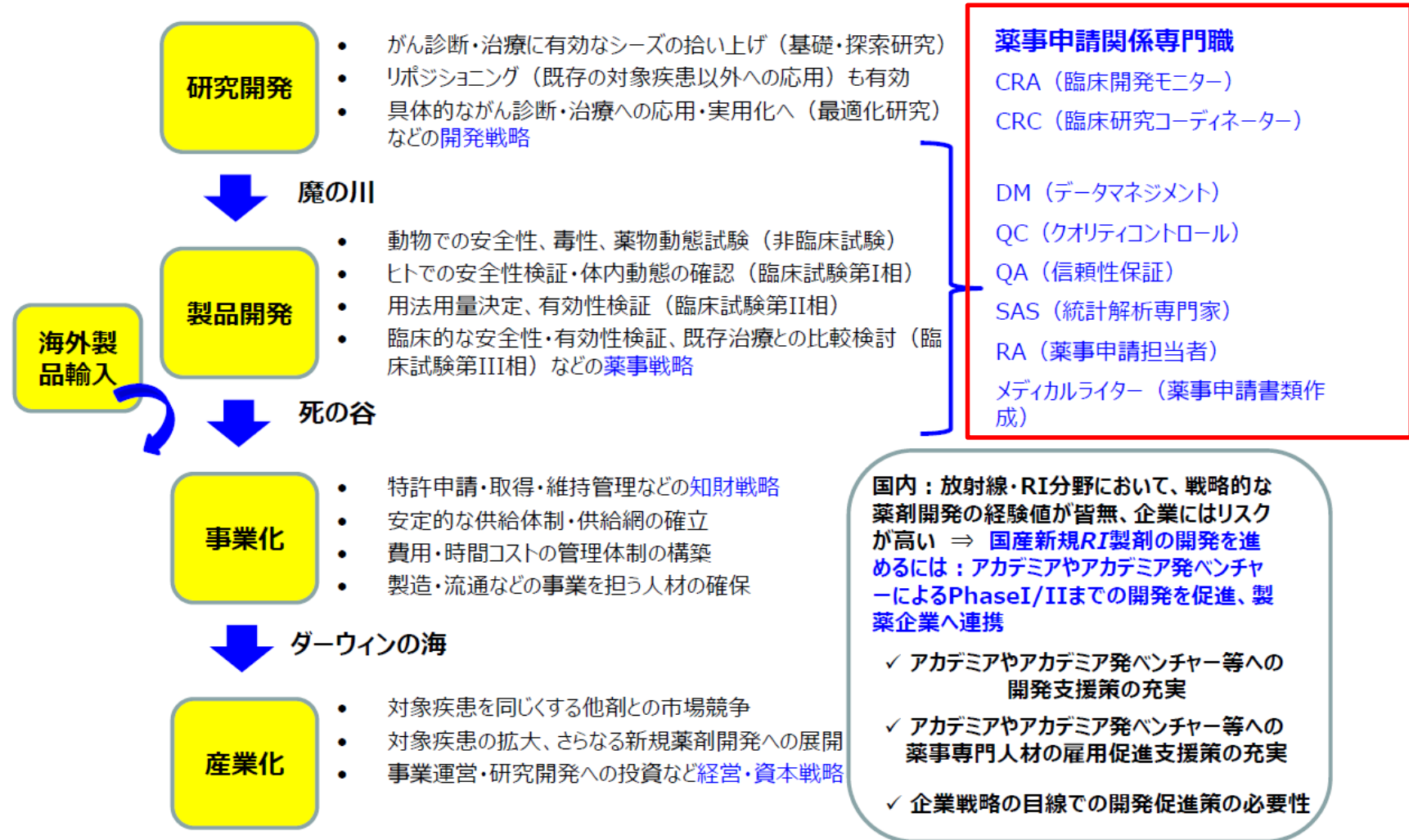
(出典)https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-non-clinical-requirements-radiopharmaceuticals-first-version_en.pdf
<https://www.fda.gov/media/129547/download>



「核医学治療・標的アイソトープ治療の現況と課題」



医薬品開発：一般医薬品での課題、**RI医薬品ではさらにRI管理の課題**

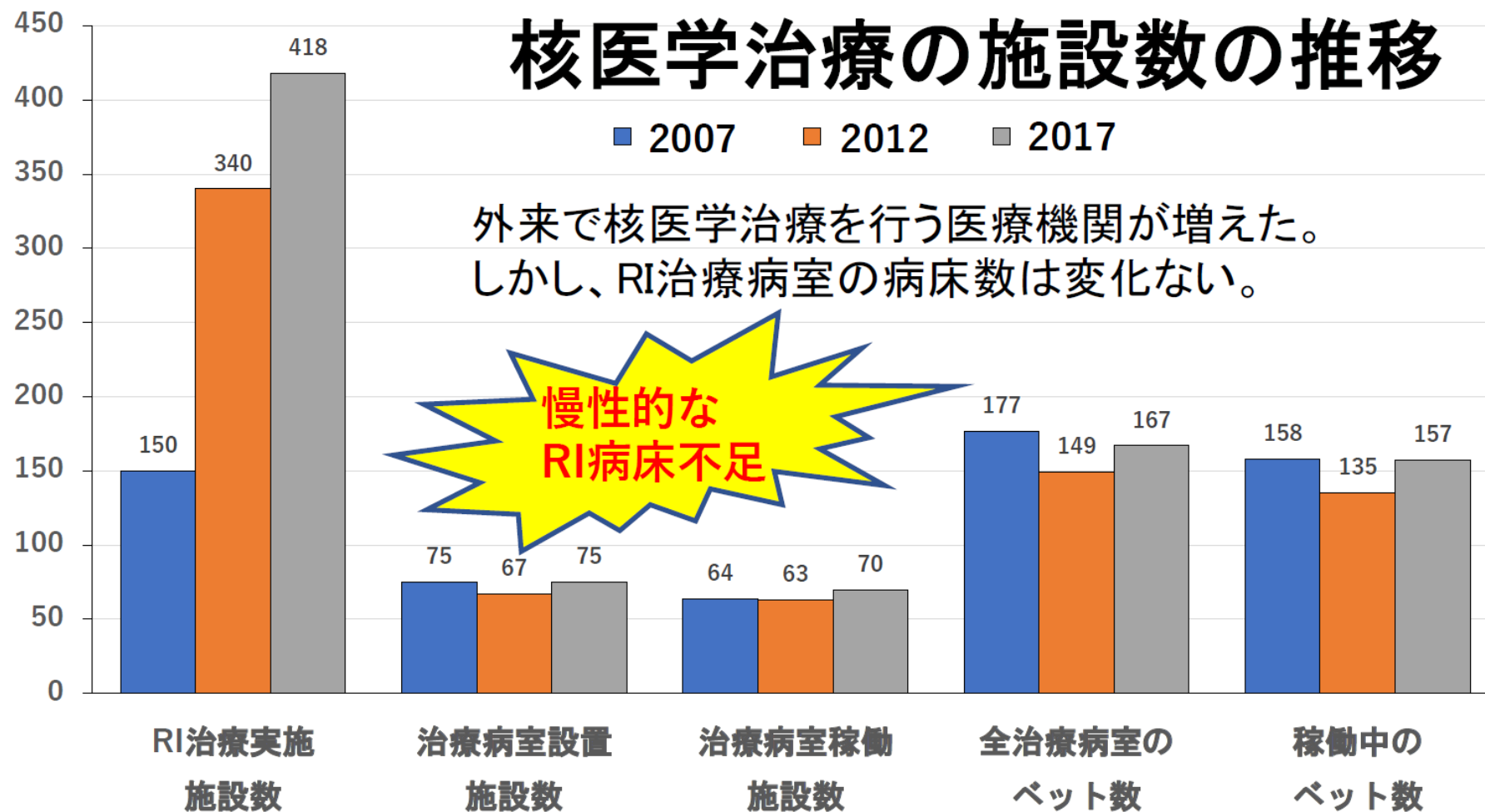


核医学治療の施設数の推移

■ 2007 ■ 2012 ■ 2017

外来で核医学治療を行う医療機関が増えた。
しかし、RI治療病室の病床数は変化ない。

慢性的な
RI病床不足



第8回全国核医学診療実態調査報告より抜粋

RI病室の不足



佐賀、茨城、福井、滋賀、岐阜、奈良にはRI病室がない。



患者は遠方
へ受診

第7回全国核医学診療実態調査報告を参照

治療の待機時間も長い
(平均3ヶ月以上)

関東のRI病室所有施設

(入院による治療)

栃木県立がんセンター	6
群馬大学医学部附属病院	※
千葉県立がんセンター	10
埼玉県立がんセンター	6
東京慈恵会医科大学附属病院	6
国家公務員共済組合連合会虎の門病院	3~5
伊藤病院	3
東京都立駒込病院	1
東京大学医学部附属病院	5
金地病院	3~4
神奈川県立がんセンター	4
国立がん研究センター中央病院	2~3

腫瘍・免疫核医学研究会HPより抜粋

RI治療病室はなぜ増えないか

RI病室は年々
減少傾向

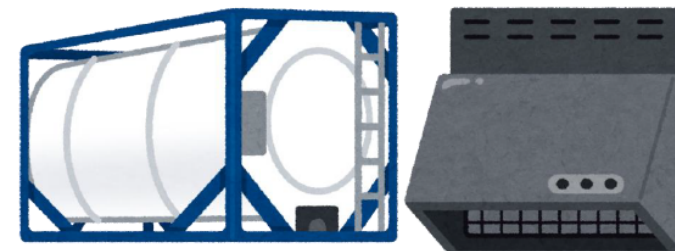
RI治療病室の放射線使用量は病院の**排気・排水・遮蔽能力**に依存。

排気: 病院自体の換気・風量など

排水: 貯水タンクの用量など

遮蔽: 壁、床面、天井などの鉄板厚など

安全側に立った遮蔽計算が必要なため、
本来の必要性以上に高い遮蔽が必要



➡ 増設には**施設の根本的&重厚な改築**が必要
新たに放射線使用量は増やすことは非常に難しい
病院経営的には改修費用の投資に見合わない

診療報酬が低くRI病室の維持すら「**病院経営上のお荷物**」的存在

さらに放射線の法令に関する知識と費用が必要。

医療法(保健所、厚労省)とRI法(原子力規制庁)
の**2重規制**。費用と使用まで期間(3ヶ月以上)が必要。



一時管理区域での投与・加療に移行できないか？

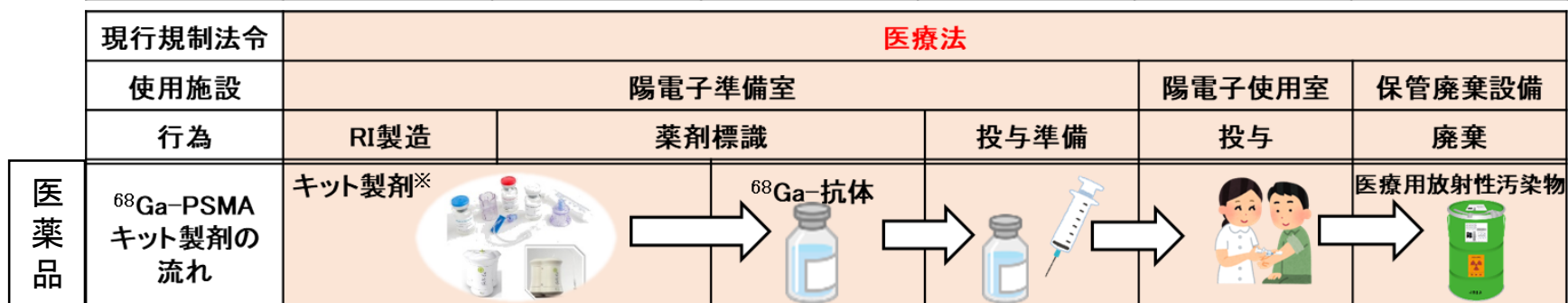
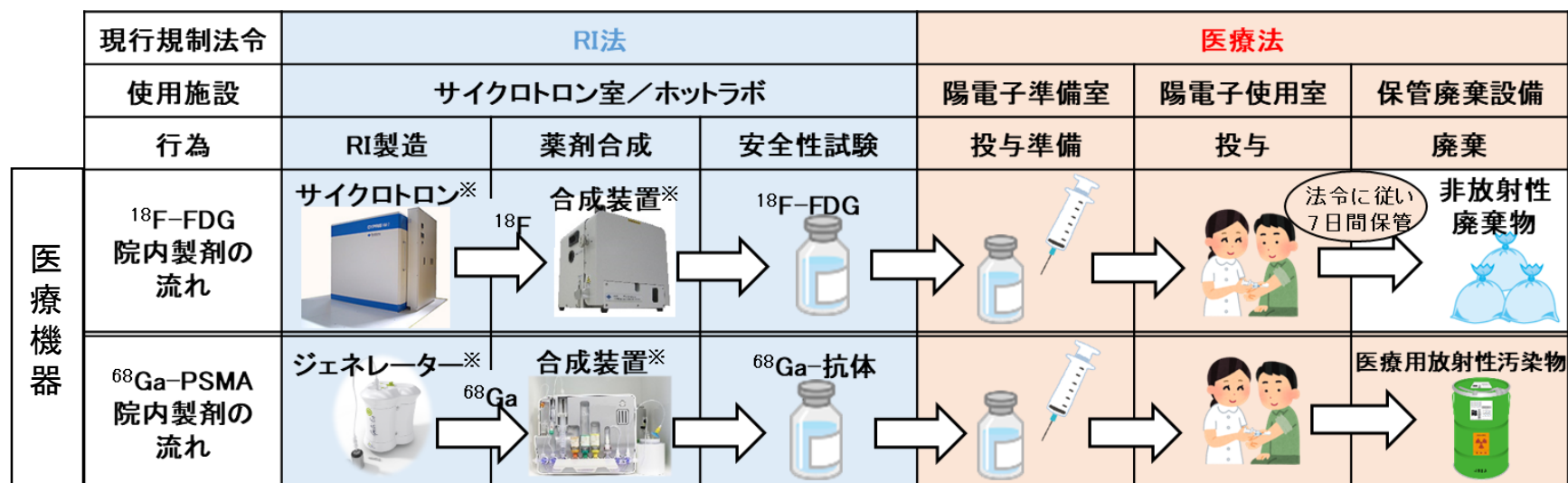
- ・ 非密封RIが一時管理区域で投与可能なら、密封RI治療も一時管理区域で十分可能では？
 - ・ 前立腺がんI-125永久挿入は新規承認時に、一時管理区域使用が認められた
- ・ **これまでの核医学治療・小線源治療も一時管理区域での投与・加療に移行できないか？**
 - ・ **RIの医療利用拡大につながる**
- ・ ルタテラ® (^{177}Lu -オキシドトレオチド)：2021年6月に薬機承認、非密封RIだが、一時管理区域での投与が認められた
 - ・ 神経内分泌腫瘍にあるソマトスタチン受容体に親和性の高いペプチドにRIを結合させた新規核医学治療薬



【新たな薬剤開発と課題】

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータを用いた ^{68}Ga PET製剤の取扱い

- $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ジェネレータは流通過程により、ジェネレータの規制法令が異なり、煩雑であることが、学協会における懸念になっている。
- 既存のPET製剤は法令に従い7日間保管することで、非放射性廃棄物とできるが、 ^{68}Ga は当該規定が整備されていないことから、学協会から法令整備が望まれている。



※ 画像は企業HPより

【新たな薬剤開発と課題】

トリウム等の医療利用に関する現状と課題

<現状>

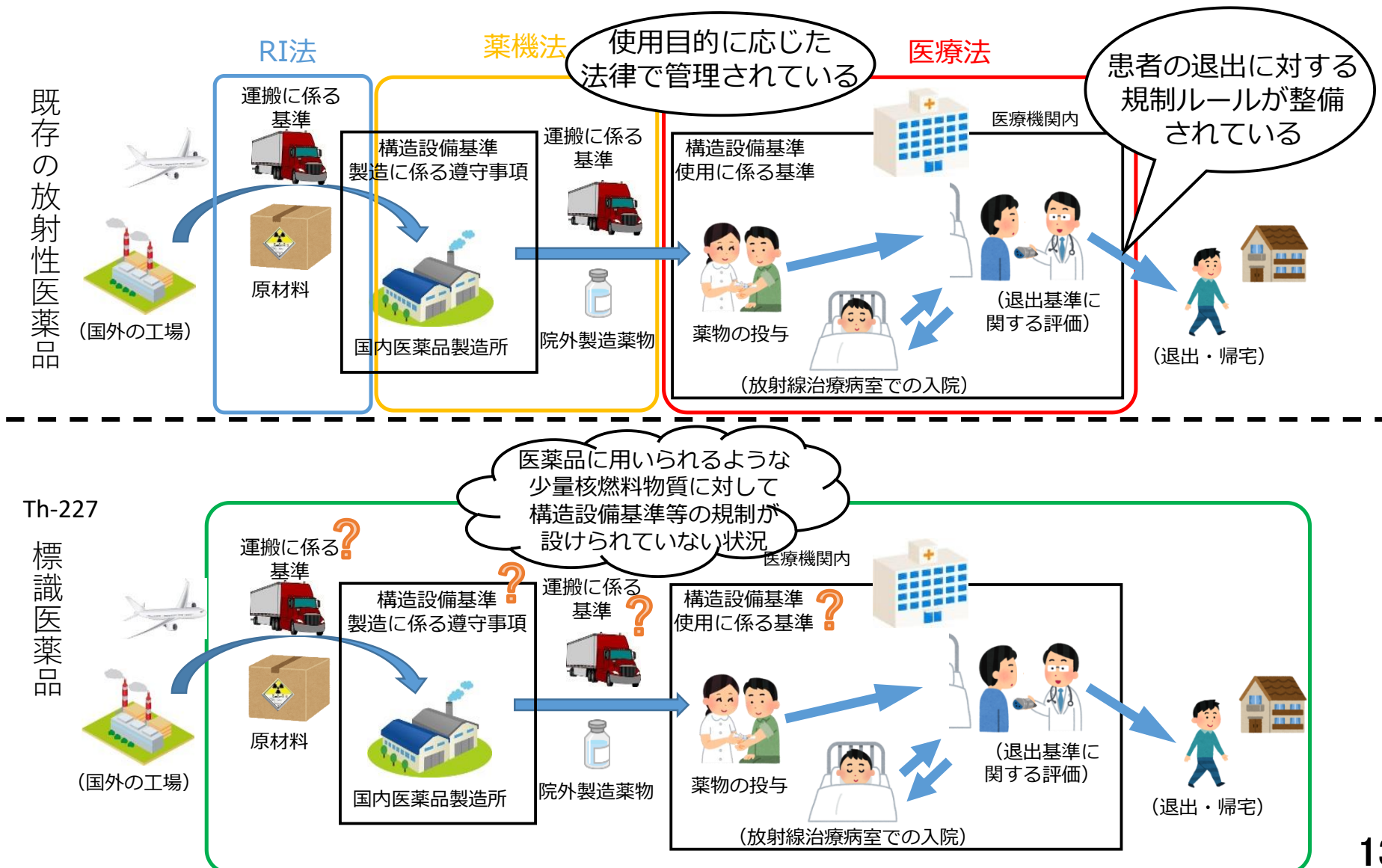
- ・ 欧米ではアルファ線放出核種で標識された放射性医薬品や、 ^{227}Th で標識された放射性医薬品(以下「 ^{227}Th 標識医薬品」という。)の開発が行われており、我が国においても導入が期待されている。
- ・ 我が国においてはウラン、トリウム、プルトニウムを核燃料物質及び核原料物質(以下「核燃料等」という。)と定義し、関係法令において規制している。
- ・ 核燃料等については、定義量がなく微量であっても炉規法※による管理を求められている。※核原料物質、核燃料物質及び原子炉の規制に関する法律(昭和32年法律第166号)
- ・ 医療機関で使用される ^{227}Th 標識医薬品は、現行の炉規法において使用の許可が必要となる量(900グラム=約 1EBq ($E=10^{18}$))よりはるかに少ない使用量であることから、 ^{227}Th 標識医薬品の使用や製造に係る構造設備基準等が国内法令に存在していない状況。

<課題>

- ・ 医療機関で使用されるトリウムの適切な定義量が検討されていない。
- ・ ^{227}Th 標識医薬品の製造や使用をする際に必要となる構造設備基準等が定められていない。

【新たな薬剤開発と課題】

既存の放射性医薬品と ^{227}Th 標識医薬品の規制に関する現状の比較



論点（例）

1. 医薬品の非臨床・臨床試験の実施、薬事申請／承認審査について

- ・海外での承認と日本での承認の間のタイムラグが指摘されているが、原因は何か。その改善等のため、官民が取り組むべき事項は何か。

（例）核医学治療薬の非臨床試験に係るガイドラインの策定

放射性医薬品に係る薬事申請／承認審査に携わる専門職の育成

短半減期核種の放射能減衰後のRI区域外への持ち出しに係る検討

（PET4核種以外の核種に対する特例の拡大等）

2. 医療現場での放射性医薬品利用について

- ・核医学治療の需要増大に医療現場が対応するため、取り組むべき事項は何か。

（例）RI病室に関する基準の見直し

既存放射性医薬品について、特別措置病室で取り扱えるものの整理

退出基準算定方法の見直し

短半減期核種の放射能減衰後のRI区域外への持ち出しに係る検討（再掲）

（PET4核種以外の核種に対する特例の拡大等）

3. 個別の放射性医薬品の実用化について

- ・現在実用化されている放射性医薬品の取扱いについて、具体的にどのような問題が生じているのか、どのように対応すべきか。

（例）Ge/Gaジェネレータについて、流通過程によって規制法令が異なる問題

- ・今後実用化が期待される放射性医薬品（トリウム等）の利用に向け、どのような対応が必要か。

4. その他、検討が必要な事項は何か。