

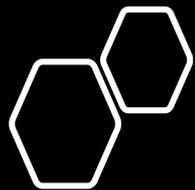
# 核医学治療薬に対する本邦の課題

Lu-177 DOTATATE国内開発に関わらせていただいた  
アカデミアの立場から

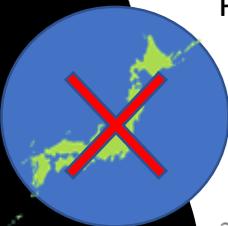
横浜市立大学大学院医学研究科 放射線治療学

高野祥子





# 当院の活動の経緯について



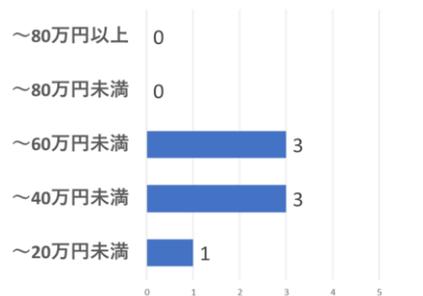
- 2011年初旬、当時国内でできるすべての治療を尽くした、ある患者さんから、海外でPeptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)という治療を受けたいとの強い要望を受けた。
- 調べてみると、確かにPRRTは当時欧州では、すでにガイドラインで治療選択肢の一つとして位置づけられた、実績のある治療法であった。
- その後、当院ではスイス・バーゼル大学と連携体制を構築し、自費PRRTを希望される患者さんに、渡航治療の紹介を行うとともに、PRRTの国内開発についてアカデミアとして携わってきた。

最終的に、2011年～2021年薬事承認までの期間に合計40名以上の方の渡航治療（自費約400-600万円+交通費etc）を斡旋した。

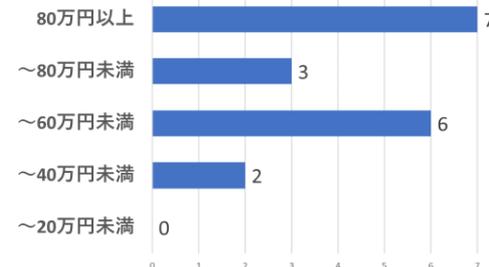
## PRRT目的に渡航された方へのアンケート調査結果(抜粋)

Q3, 4. 1回の渡航費用（ホテル・飛行機代・滞在費の合計）は平均でいくらくらいかかりましたか

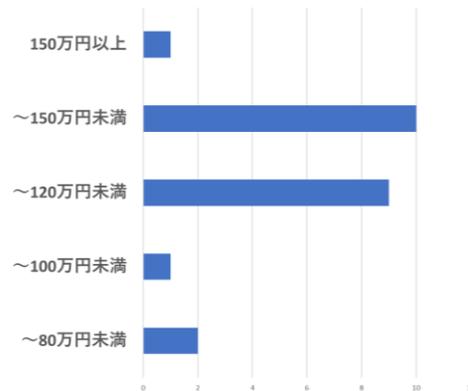
3) お一人で渡航した方



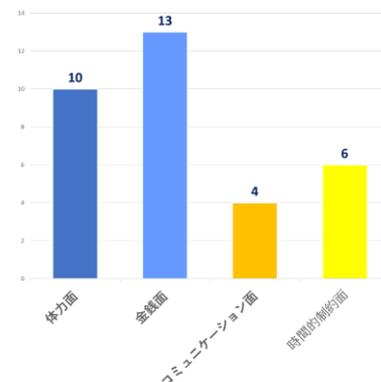
4) ご家族（付き添いの方）と渡航した方（付き添いの方の渡航・滞在費も含む）



Q5. 1回の治療費用(病院での支払い)は平均でいくらくらいかかりましたか。



Question 最も大変だったのは、何でしたか



当時に直面した課題とその後について

① RI法（当時:放射線障害防止法）と医療法の二重規制問題

② 患者の入院制限とRI病床の不足に関する問題

# ① RI法（当時:放射線障害防止法）と医療法の二重規制問題

## <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (Lutathera®)



当時、欧米において第Ⅲ相治験が進行中だったが、国内では対象疾患が希少がんのため、すぐに治験に乗り出してくれる企業はなかった。医師の個人輸入や医師主導治験の実施を検討したが、右記除外規定に入らないため、障害防止法管理とせざるを得なかった。障害防止法では、投与後患者の退室基準が定められないために現実的に薬剤を使うことができなかった。

### 放射線障害防止法

人への放射線障害を防止し、公共の安全を確保する法律

放射性同位元素の除外規定5項目

- 核燃料・核原料
- 国内承認を受けた医薬品及びその原料
- 国内承認を受けるための治験の対象とされる薬物
- PET薬剤
- 医療機器



上記5項目以外のRIはすべて、障害防止法で規制される。

### 炉規法



### 医療法



国民の健康の保持に寄与するための法律

#### 放射性同位元素等の規制に関する法律施行令

##### 第一章 放射性同位元素等の定義 (放射性同位元素)

**第一条** 放射性同位元素等の規制に関する法律（昭和三十二年法律第百六十七号。第二十条の三第二号及び第二十条の四第一号を除き、以下「法」という。）第二条第二項の放射性同位元素は、放射線を放出する同位元素及びその化合物並びにこれらの含有物（機器に装備されているこれらのものを含む。）で、放射線を放出する同位元素の数量及び濃度がその種類ごとに原子力規制委員会が定める数量（以下「下限数量」という。）及び濃度を超えるものとする。ただし、次に掲げるものを除く。

- 一 原子力基本法（昭和三十年法律第百八十六号）第三条第二号に規定する核燃料物質及び同条第三号に規定する核原料物質
- 二 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号）第二条第一項に規定する医薬品及びその原料又は材料であつて同法第十三条第一項の許可を受けた製造所に存するもの
- 三 医療法（昭和三十二年法律第百五号）第一条の五第一項に規定する病院又は同条第二項に規定する診療所（次号において「病院等」という。）において行われる医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第二条第十七項に規定する治験の対象とされる薬物
- 四 前二号に規定するもののほか、陽電子放射断層撮影装置による画像診断に用いられる薬物その他の治療又は診断のために医療を受ける者又は獣医療を受ける獣医療法（平成四年法律第四十六号）第二条第一項に規定する飼育動物に対し投与される薬物であつて、当該治療又は診断を行う病院等又は同条第二項に規定する診療施設において調剤されるもののうち、原子力規制委員会が厚生労働大臣又は農林水産大臣と協議して指定するもの
- 五 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第二条第四項に規定する医療機器で、原子力規制委員会が厚生労働大臣又は農林水産大臣と協議して指定するものに装備されているもの

2011年~有志院内勉強会発足。→日本核医学会、JRIA、内閣府、厚生労働省の先生方などにご相談。  
 2014年~厚労省科研費細野班研究 Lu-177-DOTA-TATE 注射液の適正使用に関する検討  
 2017年~厚生労働省医政局 医療放射線の適正管理に関する検討会

治験開始まで  
約6年  
承認まで  
約10年

# 未承認の放射性薬物の取扱い

平成31年3月6日  
第6回 医療放射線の適正管理に  
関する検討会資料より転載

## 背景

- 研究機関等で調製した未承認の放射性薬物のうち、**ヒトに対して適正に使用することができると考えられる薬物**については、医療放射線の安全管理の観点から明記した上で、承認済み医薬品や治験薬と同様、医療機関内での使用を医療法で管理する。

## 整理のイメージ

院外調製		原材料の輸送	製造所	運搬	医療機関
承認済医薬品	原材料	R I 法	医薬品医療機器等法	-	-
	承認済医薬品	-	医薬品医療機器等法	医薬品医療機器等法	医療法
治験薬	原材料	R I 法	R I 法	-	-
	治験薬	-	医薬品医療機器等法	医薬品医療機器等法	医療法
適切に管理されている 医療機関外で製造した 未承認放射性薬物	原材料	R I 法	R I 法	-	-
	完成した 放射性薬物	-	R I 法	R I 法 (外運搬)	R I 法 → 医療法
院内調製		原材料の輸送	医療機関内（製造～運搬～使用）		
P E T 検査薬（院内調剤 R I 薬物）		R I 法	R I 法	R I 法 (内運搬)	医療法
適切に管理されている 医療機関で製造した未承認放射性薬物		R I 法	R I 法	R I 法 (内運搬)	R I 法 → 医療法

## 今後の方針

- ヒトに対して適正に使用することができると考えられる薬物について、法令上の整理を明確化する。

→ 平成31(2019)年 3月 12日 医政発 0312第 7号通知により改正

# 承認済放射性医薬品、治験薬及びPET検査薬の取扱

平成30年4月27日  
第5回 医療放射線の適正管理に  
関する検討会資料より引用改変

○ ヒトに用いる放射性薬物のうち、承認済み医薬品※<sup>1</sup>、治験薬※<sup>2</sup>及びPET検査薬※<sup>3</sup>は、投与前のいずれかの時点で、医療法の規制下となる。

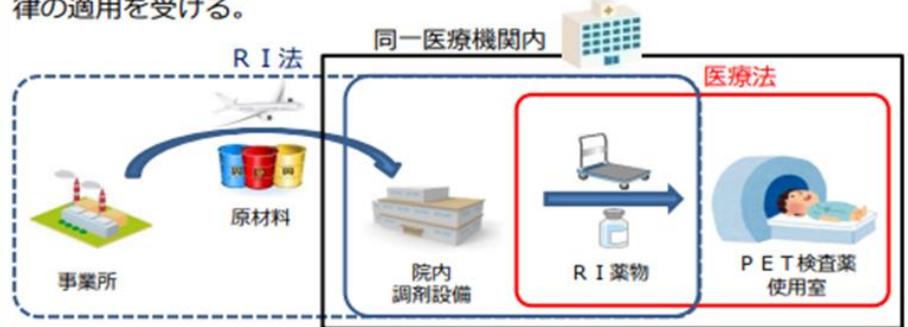
## 承認済み医薬品

承認済み医薬品は、原材料はRI法※<sup>4</sup>で運搬され、製造業者に原材料として搬入された時点で医薬品医療機器等法※<sup>5</sup>の規制下となり、放射性物質等の運搬に関する基準（平成17年厚生労働省告示第491号、以下「運搬基準」という。）により運搬され、医療機関は医療法で受け取る。



## PET検査薬

院内サイクロトロンにて合成したPET検査薬は、陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室（以下、「PET検査薬使用室」という。）に搬入されるまで、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律の適用を受ける。

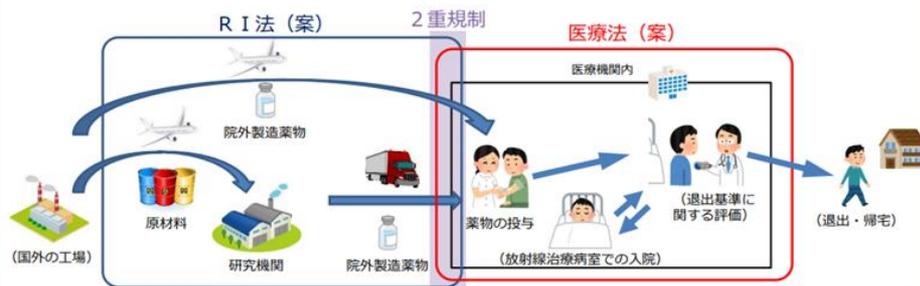


## 治験薬

治験薬は、製造業者で治験薬となった時点で医薬品医療機器等法の規制下となり、GCP省令※<sup>6</sup>に基づき、「放射性治験薬の運搬等に関する自主基準」（平成28年3月25日付け厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課事務連絡）に基づき運搬され、医療機関は医療法で受け取る。



## 未承認薬



→ 平成31(2019)年3月12日医政発0312第7号通知により改正

# ① 二重規制問題 今も懸念されること

## 未承認放射性医薬品に係る規定の概要

- 医療法施行規則の一部を改正する省令（規則第24条関係）  
診療用放射性同位元素及び陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の定義を見直し、次に掲げる未承認放射性医薬品について、承認済医薬品同様に医療法（昭和23年法律第205号）の規制対象として追加する。
  - ・ 臨床研究法（平成29年法律第16号）第2条第2項に規定する特定臨床研究に用いるもの
  - ・ 再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成25年法律第85号）第2条に規定する再生医療等に用いるもの
  - ・ 厚生労働大臣の定める先進医療及び患者申出療養並びに施設基準（平成20年厚生労働省告示第129号）第2各号若しくは第3各号に掲げる先進医療又は第4に掲げる患者申出療養に用いるもの
- ・ 自由診療等の枠組みで個人輸入される核医学治療薬については、規制上グレーのまま。  
※非RI薬剤等では、未承認薬の個人輸入や保険適応外使用を、院内の臨床倫理委員会等に諮ったのちに自由診療で実施できる仕組みがある。（医療法施行規則第9条20の2八）
- ・ 規制は依然として複雑。新規薬剤の核種、形状や特性、使用方法や場所が異なるごとに、各時点における法的扱いや廃棄業者の了承の確認（→場合によっては法整備の検討）が必要になる。



# 新規薬剤の国内開発 規制面と経済面が複雑に絡む道筋の立て難さ

(海外で実績のある)

この薬の  
治験を  
したい

医薬品？

ジェネレーター+キット

海外ではキットと呼ばれているが、海外から得られるデータでは、PMDAで求められる医薬品の非臨床/臨床の安全性試験結果には満たない可能性あり。

医療機器？

ジェネレーター+合成装置

機器審査で求められる安全性レベルは年々高まっているが、機器メーカーにとって医薬品と同等の安全性試験をクリアするのは、ハードルが高く敬遠されがち。

さらにどちらの道から相談に行っても、非臨床の追加試験を求められた場合、国内では法規制が特に複雑で、どのくらい時間がかかるか予想がつかない。

放射性医薬品、放射性医療機器を取り扱う企業は、国内では別々かつ、それぞれ数社のみ。早期に治験開始するための道筋は、複雑な法規制の下、科学的な側面だけでは決められないため、困難を極める。さらにどちらの企業からも、非臨床段階から全ての試験を実施するには、企業体力が足りないと言われる。アカデミアとしては、学術的な新規性が乏しく大型研究費の獲得は難しいことが多い。米国で承認されるのを待って、海外企業と秘密保持契約を交わし、FDAが許可した安全性試験データ結果を入手して、PMDA相談に行くのが関の山だが、それでは患者さんにとって遅すぎる上に、国内販売企業が乗り出さなければ、結局開発は進まない。

・例えば、 $^{68}\text{Ga}$  generatorの開発も、PSMA<sup>※1</sup>については相当の対象患者数が見込まれるので、長年のタイムラグはあったものの、現在はいくつかの企業が国内治験等を計画している。しかし、同じ $^{68}\text{Ga}$  generator製剤でもSSTR PET imaging用<sup>※2</sup>となった場合、規制等の相談もほぼ1からやり直しとなる。**開発の手間と費用に比して売り上げが見込めず、開発に乗り出す企業がない。さらに開発ノウハウのある企業数が限られるため、同一ターゲットの改良薬などは、より一層開発されにくい。**

・他にも、治療用 $\alpha$ 線核種 $^{213}\text{Bi}$  generatorや $^{212}\text{Pb}$  generatorを用いた多くの薬剤、 $^{229}\text{Th}$ 等の新規核種の治療薬、同一薬剤でも動注法など投与方法の異なる治療、など数多くの研究され、有望な治療成績を報告している。しかし、本邦では使用開始までの道のりが長すぎるため、**このままでは到底海外に追いつけない。**

※1 PSMA: Prostate Specific Membrane Antigen 前立腺癌のセラノスティックターゲット。 $^{68}\text{Ga}$ 標識PSMA-11や、 $^{18}\text{F}$ 標識DCFPyLのPET診断は世界で広く行われており、前立腺癌診療の標準を塗り替える診断薬と考えられている。臨床で広まったのちの後追いではあるが、2020年以降はFDA承認もされている。 $^{177}\text{Lu}$ 標識PSMA-617による国際第Ⅲ相治験で非常に有望な成績を報告し、欧米で2022年上四半期の承認が見込まれている。

※2 SSTR PET Imaging: Somatostatin Receptor (ソマトスタチン受容体) を用いたPETイメージング。 $^{68}\text{Ga}$ 標識DOTATOCが1990年代に開発されて以降、世界中で広く用いられており、現在では $^{18}\text{F}$ 標識製剤も開発されている。臨床的な広まりの後追いではあるが、2017年には $^{68}\text{Ga}$ 標識DOTATOCおよび $^{68}\text{Ga}$ 標識DOTATATEの2剤がFDA承認を受けている。国内では同じSSTRをターゲットとするものの、米国では20年以上前に承認されていたSPECT製剤(オクトレオスキャン®)が2015年にやっと公知申請により薬事承認を取得した。PET製剤に関しては、国内開発の用途はたっていない。

# ② 患者の入院制限とRI病床の不足に関する問題



解釈通知

医療法施行規則 第30条の15

RI薬剤により治療を受けている患者をRI病床以外に入院させてはならない。  
ただし適切な防護措置を講じた場合には、このかぎりではない。

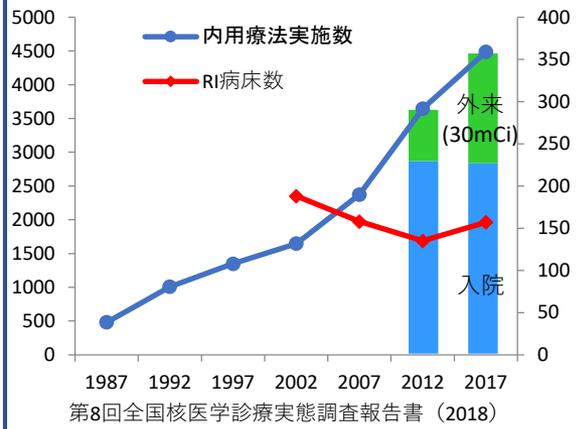
医政発0315第4号（当時：医薬発第188号）

適切な防護措置とは、

- (ア) 他入院患者の被ばくが3ヶ月につき1.3mSv以下となるようにすること。
- (イ)
- (ウ) 「放射性医薬品を投与された患者の退出基準(平成10年6月30日医薬安第70号)」に係る患者及び介護者等への指導並びに退出の記録について徹底すること。

→新しい治療法について、適切な防護措置の方法を、各施設が地方行政の担当官との相談だけで決めるのは、現状では現実的ではない

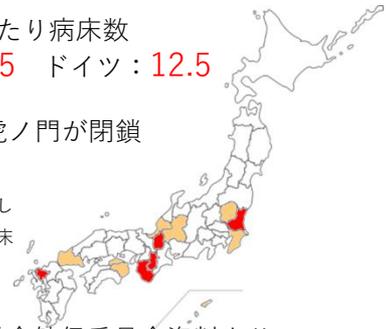
## 本邦のRI病床数と甲状腺癌に対する<sup>131</sup>I治療件数



2011年～外来30mCi治療が開始され、飽和状態であったRI病床ひっ迫の情勢に福音がもたらされた。しかしその後、術後高リスク症例には30mCiでは明らかに線量不足と思われるデータが国内外で蓄積したため、2018年には日本甲状腺癌診療ガイドラインも改定され、術後顕微鏡的残存以上の症例には、100-200mCiを投与することが推奨された。このため、2011年以来外来低用量で行われていたニーズが再度入院治療を求め、今後はさらに病床がひっ迫すると考えられている。

人口100万人当たり病床数  
日本：1.25 ドイツ：12.5  
この2年で  
千葉大、虎ノ門が閉鎖

- 治療病床なし
- 治療病床1床



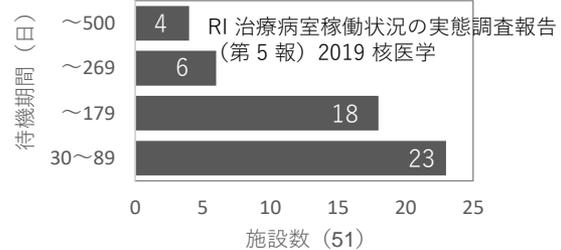
核医学会健保委員会資料より

地域	病床数	人口100万人当りの病床数
北海道	9	1.64
東北	26	3.04
北陸	11	3.58
関東	27	0.63
甲信越	8	1.55
東海	8	0.54
近畿	16	0.78
中国	14	1.94
四国	7	1.88
九州	28	1.93

欧州では入院治療が盛んに行われているが、核医学治療先進国のドイツでは、RI病床が人口あたり、日本の10倍近く準備されていることが知られている。さらに日本国内でも都道府県で偏りがあり、特に大都市圏ほど病床はひっ迫している。

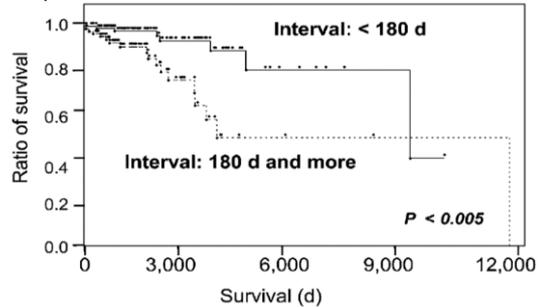
## 本邦の入院待機期間と死亡リスク

平均：3.8か月, 180日以上 of 医療機関：20%



本邦の入院待機期間の延長が、対象患者さんの死亡リスクを大きく悪化させている可能性がある。

浸潤/転移のある分化型甲状腺癌患者の<sup>131</sup>I治療



待機期間が180日以上で、死亡率が4.2倍悪化する  
Higashi T, et al. J Nucl Med 2011;52:683-689.

# 適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた特別措置病室

病室内（全景）



病室入口（注意事項）



病室入口（入口側）



蓄尿容器の保存箱



→ 今後はRI病床の拡充を目指すとともに、特別措置病室の活用で喫緊のニーズを満たしていく必要がある。更に多くの新規治療薬の臨床研究や治験などの実施に、その活用が期待される。



# 新規核医学治療薬の適正使用マニュアル化について

201424025A

厚生労働科学研究費補助金研究報告書  
(地域医療基盤開発推進研究事業)

医療における放射線防護と関連法令整備に関する研究  
(H26-医療-一般-019)

平成26年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 細野 眞  
平成27(2015)年3月

関係法令を整理し、必要な届出や記録を分かりやすく提示。実施施設に必要な設備や安全管理体制についてもマニュアル化していただいた。

→その後、さらに法整備の補強を厚生労働省内でご検討いただき、現在準備していただいている。

薬剤の特性や体内動態に関する資料を整理し、投与後患者から第三者への積算被ばく線量の試算

**内部被ばくの評価**

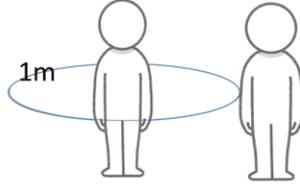
もしも日本中の切除不能NET患者が全員この治療を受けて、投与されたすべての<sup>177</sup>Luが河川に流れたら、、、



公衆の内部被ばく線量 0.36μSv/年

**外部被ばくの評価**

もしも患者から1mの距離に、  
・介護者が1日12時間一緒にいたら、、、  
・公衆人が1日6時間一緒にいたら、、、



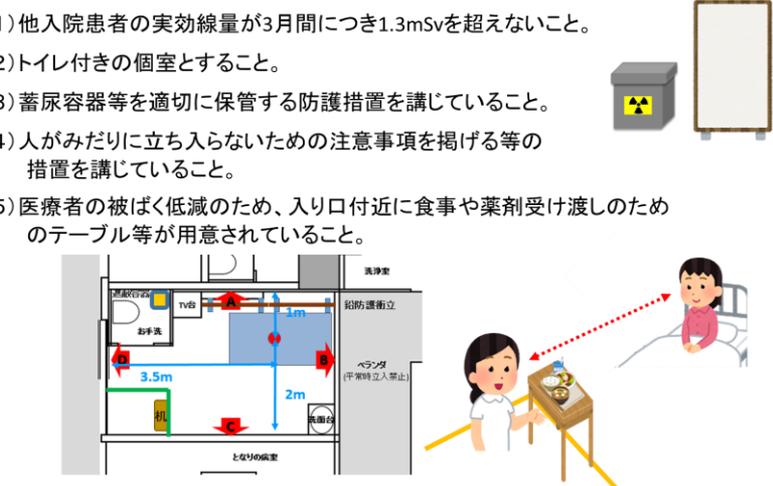
7.4GBq×4回投与を行った場合の積算線量は

mSv/件	投与直後	投与24h後	投与48h後
介護者	2.00mSv	1.40mSv	1.04mSv
公衆人	1.00mSv	0.70mSv	0.52mSv

結果に基づき、患者・家族への注意事項や医療従事者の被ばく管理の方法について詳細な方法を提示。

適切な汚染防止措置および防護措置についても、詳細に検討し、方法を提示いただいた。

- 1) 他入院患者の実効線量が3月間につき1.3mSvを超えないこと。
- 2) トイレ付きの個室とすること。
- 3) 蓄尿容器等を適切に保管する防護措置を講じていること。
- 4) 人がみだりに立ち入らないための注意事項を掲げる等の措置を講じていること。
- 5) 医療者の被ばく低減のため、入り口付近に食事や薬剤受け渡しのためのテーブル等が用意されていること。



→現状では、新しい治療法について、こうしたマニュアルを各施設が地方行政機関との相談だけで決めるのは、難易度や必要な労力も大きく、現実的ではない。しかし今後も次々と新たな核医学治療薬にスピードをもって対応していくため、長期的な将来像としては、こうしたマニュアルの内容を作れるような人材と業務時間を、各施設単位で確保できているのが望ましいのではないか。

臨床医の立場から、現状に感じること

核医学実施施設における柔軟性のなさ

核医学治療に関わる人材の不足

# 核医学実施施設における柔軟性のなさ

医療法第15条第3項規定の届出により、核種ごとに

- ・年間使用予定数量
- ・3月間最大使用予定数量
- ・1日最大使用数量
- ・最大貯蔵予定数量

などを届け出ており、届出先では、これが当院設備（排気排水設備や遮蔽能力等）に照らし合わせて、公衆や医療従事者の被ばくの線量限度以下に抑えられるかどうか、計算上担保できているかを審査し、許可していただいている。

（なお、この届出内容を変更する際には、約1か月程度\*の期間と変更申請書の作成の外注に100万円ほどの費用がかかる。

\*変更申請書作成期間を除く。RI法も関与する場合には3か月以上。）

月	火	水	木	金	土	日
		7.4GBq				
		7.4GBq				
		7.4GBq				
		7.4GBq ×2人				

海外工場での<sup>177</sup>Luの供給が遅れ、薬剤の出荷が滞った。空輸の都合で、出荷は毎週水曜日にしかできない。薬剤の使用期限は当日のみ。

届出添付書類の計算書では、例えば、1日ずっとRIが各使用室にあると仮定して、飛散率等を安全側に見積もって、すべての核種で別々に計算が大変な時は、安全側に見積もった代表核種で、RIは減衰しないと仮定して、、、etc すべてを合計した最大でも各部屋が基準を超えないように計算されている。

今回、薬が届かなかった3w目の患者さんの分を緊急的に翌週にずらしたいと思っても、届出の1日最大使用量や貯蔵量をオーバーしてしまうため、投与できなかった。→治療の大幅な変更を余儀なくされた。こうした緊急時に備えて2倍の使用量を申請しようとするれば、当然遮蔽や排気排水設備なども2倍に対応したものが求められる、、、医療機関の実運用では、上記のような融通の利かなさによる弊害が数多く発生している。

届出の見積もりは多くの仮定に基づいて最大に安全に見積もった計算となっているが、臨床の現場では仮定以外のことも起こりえる。この際に、仮定に基づいた計算値(=届出量)だけを使うのではなく、仮定以外の要素も加味したうえで、実際の安全を正しく評価できる人材と体制を構築する必要があるのではないか。 (医療安全概念のsafety-Iからsafety-IIへ)

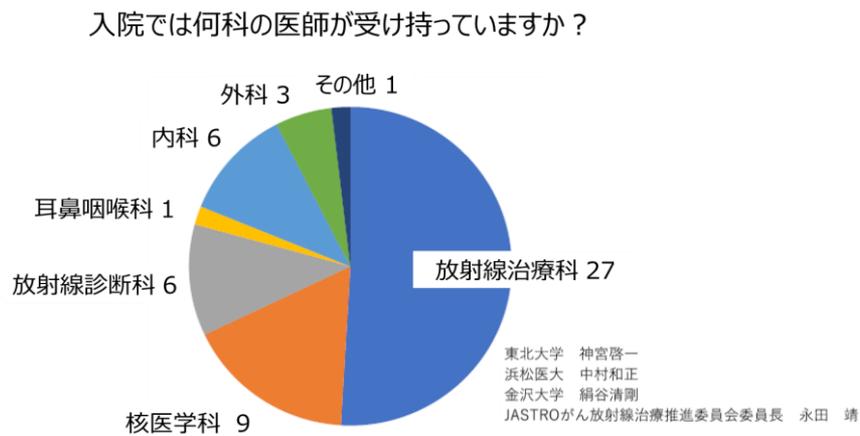
RI管理で本当に大切なのは、公衆や介護者、医療従事者の被ばく線量を守ること。

# 核医学治療に関わる人材の不足

米国や欧州の大きな施設では、核医学部門は放射線治療部門や放射線診断部門から独立した別部門として存在し、専門の医師、看護師、技師、薬剤師、医学物理士が専従で揃っている。

本邦では、核医学は多くの病院で放射線診断学の中の一部門として存在するため、検査のみを扱っている場合も多い。結果として核医学治療のニーズに対しては、放射線治療専門医やその他非専門科が対応している場合も多い。

RI内用療法に関するアンケート調査結果 (JASTRO 2020)

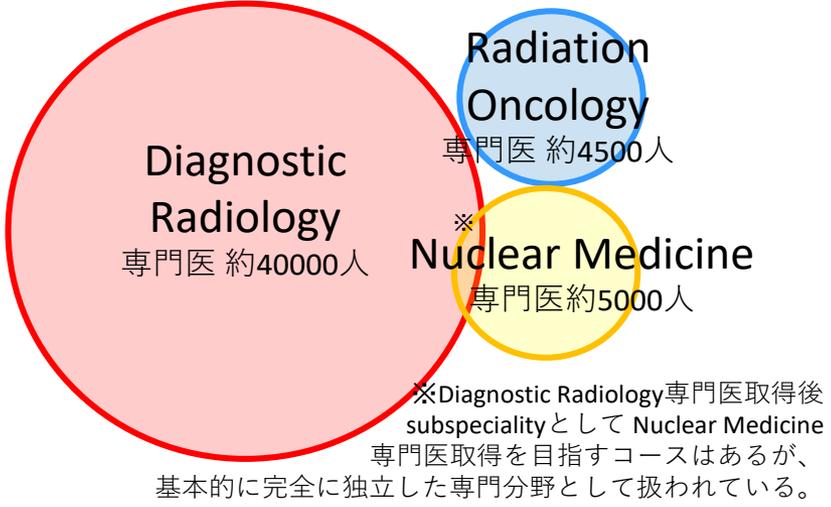


核医学部門に必要な医師以外の専門職も、さらに不足している。

- 核医学専門技師認定者数<sup>※1</sup> 676名
- 核医学診療看護師<sup>※2</sup> 312名
- 核医学認定薬剤師<sup>※2</sup> 69名
- 医学物理士<sup>※3 ※4</sup> 370名

※1 日本核医学専門技師認定機構ホームページ認定者一覧より  
 ※2 日本核医学会ホームページ認定制度名簿より  
 ※3 2017年JASTRO構造調査報告書より EFT換算  
 ※4 本邦では医学物理士としての業務は、おおよそ外照射および密封小線源治療関連の業務に終始する。一方で、核医学の線量計算や安全管理は放射線診療技師が兼任する第一種放射線取扱主任者が担っていることが多い。

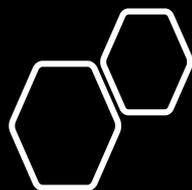
## 米国(人口約3億人)



## 日本(人口1.3億人)



本邦では核医学科が独立した施設はほとんどなく、多くの施設では、そもそも圧倒的に絶対数の不足している放射線治療学や放射線診断学の医師が多忙の合間を縫って診療を担っているのが現状。



## まとめ

- RI法と医療法の二重規制問題の存在
- 新薬開発-規制と経済が複雑に絡む道筋立ての困難さ
- 深刻なRI病床の不足と特別措置病室への期待
- RI管理関連法令と運用 レジリエンスの必要性
- 核医学治療に関わる人材の不足

・欧州を中心に、多くの有望な核医学薬剤が開発され臨床応用されている。一方、本邦では様々な課題のために開発が遅れており、治療や検査を望まれる患者さんが、自力で海外渡航までされている現状がある。

・RI法と医療法の複雑な法規制下、薬剤開発には多大な時間と労力を要した。関係省庁、学会、有識者の方々のご尽力で、未承認薬にかかる法規制について、少しずつ整理・改善をいただいている。しかし、未だ複雑かつ曖昧な部分も多い。新規RI薬剤のドラッグラグ解消には、さらなる法整備と対応する人材育成が必要と考える。

・複雑な規制の中、新規RI製剤の開発ノウハウをもつ国内医薬品や医療機器メーカーはごく僅かで、企業開発が進まない一因となっている。また、数多くの有望な新規RI薬剤がある中で、複数の薬剤を同時に開発することは、企業側にとっても人的・経済的負担が大きすぎる様子。（→特に希少がんは後回しになる傾向があり、テコ入れをご検討いただきたい。）

・RI病床の不足が深刻である。RI病床増床の必要があるとともに、関係する皆様のご尽力で整備が進められている特別措置病室の活用が期待される。

・病院でのRI管理は、RI独特の安全側への過剰な見積もりが足枷となり、臨床に即さない場面を多く経験する。よりよい安全のために、適切な人材育成と体制・制度の整備・構築が望まれる。

・核医学治療、ひいては放射線医学全般の人材不足が深刻である。専門制度や診療報酬体系等を活用し、国家戦略的に人材育成を検討していく必要がある。