

日本でのmicrorodose試験導入に関する
トキシコロジー学会会員の意見(2005.6)

EU GLの有用性	回答数	77	79	%
有用		62+1	63	80.8
有用でない		15+1	16	20.5
日本の対応	回答数	78		%
必要		59	59	75.6
必要なし		19	19	24.4

マイクロドーズ試験の
安全性確保

日本でのmicrorodose試験導入に関する
薬物動態談話会会員の意見(2005.7)

EU GLの有用性	回答数	43	%
有用		37+1	86.4
有用でない		5+1	14.0
日本の対応	回答数	41	%
必要		33+1	82.9
必要なし		7+1	19.5

マイクロドーズ試験実施における課題

- ・ 被験者保護
- ・ マイクロドーズ試験の対象範囲(生物学的製剤や抗がん剤を含めるか)
- ・ 投与量設定における上限値
- ・ 事前に実施すべき非臨床試験の範囲
- ・ 薬理作用発現用量の推定方法
- ・ 放射性同位元素標識化合物のヒトへの投与
- ・ マイクロドーズ試験結果の臨床用量でのPK予測性
- ・ PET試験での投与量

マイクロドーズ試験結果の 臨床用量でのPK予測性

- ・「薬物濃度が代謝酵素、トランスポーターなどへのKm値に比べて十分に低いところでは、線形性が保たれる」ことは当然であり、それを否定する根拠はないと考えられている。また、今日治療に用いられている医薬品の多くにおいて、臨床投与量では、溶解度が原因である以外を除けば薬物動態が原因で非線形性を生じる例は少ない。
- ・（日本薬物動態学会：早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書 2005）

健康人での第一相試験の際に考慮すべき点

- 1) 不可逆的な障害や重篤な障害を与えない
- ・ 死 : 一般毒性試験
 - ・ 臓器障害 : 一般毒性試験
 - ・ 癌 : 発がん性試験
 - ・ 遺伝毒性 : 遺伝毒性試験
 - ・ 不妊、不能 : 生殖毒性試験、一般毒性試験
 - ・ 外傷 : 局所刺激性試験、一般毒性試験
 - ・ アレルギーマナフィラキシー、感作 : 感作性試験、一般毒性試験
 - ・ 呼吸不全、痙攣 : 一般毒性試験、一般薬理/安全性薬理試験
 - ・ ショック : 一般毒性試験、一般薬理/安全性薬理
 - ・ 不整脈、急激な血圧上昇 : 一般薬理/安全性薬理
 - ・ 精神障害(幻覚、妄想、嗜睡) : 一般薬理/安全性薬理
- 2) 大きな苦痛を与えない
- ・ 痛み : 一般毒性試験、一般薬理/安全性薬理

マイクロドーズ試験実施に必要な 非臨床安全性試験 (EU position paper)

- ・ PK, PD的に適切な動物種での拡張型単回投与試験(毒性を現さない用量と弱い毒性を発現する用量を含む。弱毒性物質の場合はヒトに投与する量の1000倍(FDAは100倍)を上限とするlimit dose試験でも良い)
- ・ 適切なほ乳類1種、両性、適切な動物数、ivと臨床投与経路
- ・ 14日間毒性徴候を観察
- ・ 投与翌日と14日目に剖検、血液、血液化学、病理組織学的検査を実施
- ・ In vitro遺伝毒性(FDAでは不要)
- ・ 局所毒性
 - ・ (バイテク製品はcase-by-case)

拡大型単回投与試験は マイクロドーズ試験の実施に 本当に必要か？



経口投与でLDが2mg/kg以下の薬物を検索し、
それらの毒性を通常の動物実験で
どの程度予想にできるか、検討した。

主な参照資料:

- 1) The Sigma Aldrich Library of Chemical Safety data, ed II. (1993)14544件のデータ
- 2) RTECS, 3) Casarett & Douls 5th ed. (2001), 4) Merck Index 13th ed. (2001)
- 5) 急性中毒情報ファイル第3版(吉村ら1996)、6) 中毒百科 内藤裕春(2001)
- 7) 急性中毒処理の手引き第3版(嶋崎ら1999)

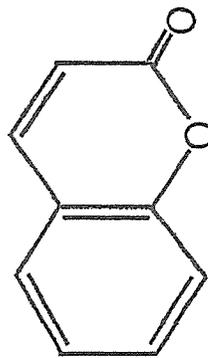
まとめと考察

- 0.02mg/kg以下で毒性を現すととの報告には信頼できないものが多い。
- 致死量がマイクログラムドース試験の用量の約100倍である。0.2mg/kg以下の物質は少ない。特に、2μg/kg以下はTCDDとMCD peptide、およびBotulinum toxinのみであった。2-20μg/kgはAbrin toxinとSaxitoxin、Tetrodotoxinのみであった。20-200μg/kgはAmanitin, Dinophysistoxin, Okadaic acid, Methylphenidate, Digoxin、及びDigitoxinのみであった。
- これらの多くは、詳細な症状観察を含む、通常の単回投与毒性試験あるいは安全性薬理試験で検出できる。
- 毒性の種差は100倍以上のものもあり、動物実験では2mg/kgまでの投与が必要である。
- 静脈内投与試験の結果は検討していないが、経口投与の結果と比べ、ヒトへの予測性はより高いことから、静脈内投与での試験実施も考慮すべき。

考察(2)

- 多くの場合、薬理活性の1/100という用量の設定で重篤な副作用は回避できると思われるが、まれに、動物実験が意味もなさないほど種差が大きく、ヒトで毒性が強く現れる物質もある。それらは化学構造や薬理作用、毒性的学識を基にした考察で判断する必要がある。
- 肝・腎毒性が懸念される場合には、感度が高く急性の変化をとらえるのに適した血中酵素や尿中酵素の変化をとらえる必要がある。
- 特殊な薬質を持つhigh risk者での初回投与は避けなければならない。
- 思いがけない事象が起きた場合のためにICUを備えた施設で実施すべき。
- 新規作用機構の薬物や蛋白製剤では慎重な対応が必要。

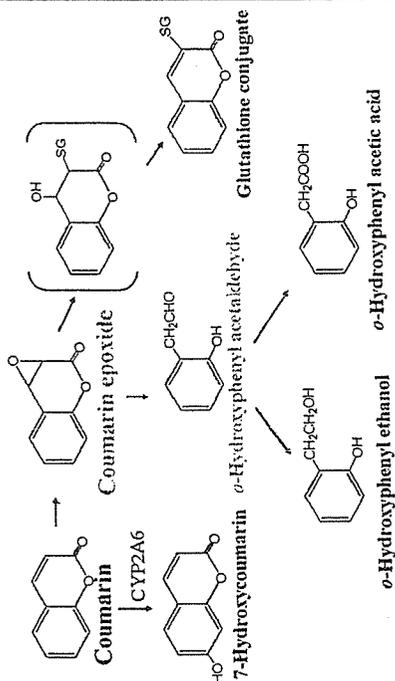
日本人・ヒト早期試験の必要性 クマリンを例として



桜の香りの成分

ラットでは強い肝毒性があり
ヒトに使用禁止 (FDA)

クマリンの代謝経路



Substances		animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
Tetrodotoxin	LD	human	po	0.040	⑤
Colchicine	LDLo	human	po	0.086	③ RTECS
Amanitin	eLD	human	po	0.10	⑥
Chlordane	LDLo	woman	po	0.12	③
Colchicine	LDLo	human	po	0.12	⑤
Colchicine	LDLo	dog	po	0.13	RTECS
Colchicine	LDLo	cat	po	0.13	RTECS
Dihydroxytetrodotoxin-1	LD	mouse	po	0.16	④
Digitoxin	LDLo	cat	po	0.18	RTECS, Merck
Saxitoxin	LD50	dog	po	0.18	RTECS
Saxitoxin	LD50	rat	po	0.19	RTECS
Oxalic acid	LD	mouse	po	0.2	④
Tetrodotoxin	LD50	cat	po	0.20	⑥
Digitoxin	eLD	human	po	0.20	⑤

Substances		animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
Veratrum alkaloid	LD	human	po	0.40	⑤⑥
Colchicine	LDLo	man	po	0.40	RTECS
Colchicine	LDLo	man	po	0.40	RTECS
Neosaxitoxin	LD50	mouse	po	0.42	⑥
Cantharidin	LDLo	human	po	0.43	③ RTECS
Scilliroside	LD50	rat	po	0.43	⑤
Scilliroside	LD50	rat female	po	0.43	⑤⑥
Digitoxin	LDLo	human	po	0.46	⑤
Colchicine	LD	human	po	0.50	④
Methadone hydrochloride	LDLo	child	po	0.50	③

Substances		animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
Neosaxitoxin	LD50	rat	po	0.21	⑥
Saxitoxin	LD50	ネコ mouse	po	0.25	RTECS
Saxitoxin	LD50	mouse	po	0.26	⑥ RTECS
Saxitoxin	LDLo	man	po	0.29	RTECS
Digitoxin	LD50	dog	po	0.30	⑤
Lectin, from Ricinus communis agglutinin RCA120 and RCA60	LDLo	man	po	0.30	③
Lectin, from Ricinus communis, Ricin, A chain	LDLo	man	po	0.30	③
黄りん	LDLo	infant	po	0.30	④
Tetrodotoxin	LD50	mouse	po	0.33	RTECS
Scilliroside	LD50	mouse	po	0.35	⑥
Saxitoxin	LD50	monkey	po	0.36	RTECS

Substances		animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
aminopyridine	LDLo	human	po	0.59	MEDITEXT
Aminopyridine, 4-	LDLo	man	po	0.59	③
Colchicine	LDLo	woman	po	0.60	RTECS
Nicotine	LD	human	po	0.60	⑤
Nicotine	LD	human infant	po	0.60	⑤
Scilliroside	LD50	rat male	po	0.70	⑤⑥
Scilliroside	LD50	mouse	po	0.70	⑥
Fluoroacetic acid, Na salt	LDLo	human	po	0.71	③
Colchicine	LD	human	po	>0.8	④
Aconitin	LD50	mouse	po	1.0	③
Warfarin	LD50	Pig	po	1.0	RTECS
黄りん	LDLo	human	po	1.0	⑥

医薬品開発支援機構
APDD キックオフシンポジウム
IND試験、探索的臨床試験による医薬品開発の促進をめざして

製薬協の考え方と現状

三共株式会社 薬剤動態研究所
日本製薬工業協会 基礎研究部会
三浦慎二

 SANKYO CO., LTD.

 製薬協

 Daiichi-Sankyo

1

本日の内容

- 探索臨床試験推進の背景
- 日欧米/ICHの動き
- 探索臨床試験の現状、メリットと課題
- 新薬開発戦略の変化
- 国内製薬企業の考え方
- 製薬協の考え方

 製薬協

 Daiichi-Sankyo

2

探索臨床試験推進の背景

- 新薬開発成功率の低下
- 新薬承認数の世界的減少傾向
- 新薬開発にかかる費用の拡大と時間の増加
- 医薬品開発の効率化の必要性
- 新しい研究技術の臨床試験への応用

 製薬協

 Daiichi-Sankyo

 SANKYO

3

日米欧およびICHの動き

年	米国	欧州
2003年	Critical Path に関するWhite Paper	Microdose 試験に関する Position Paper
2004年	Exploratory-IND Studies に関するドクトライディング	
2005年	Exploratory-IND Studies に関するガイダンス	早期臨床試験をサポートする前臨床試験に関するConcept Paper
2006年		Exploratory-GTAIに関するガイドライン(?)

 製薬協

 Daiichi-Sankyo

 SANKYO

4

日米欧およびICHの動き

- | | | |
|-------|--|--|
| 2005年 | 日本
製薬協成薬品評価委員会
基礎研究部会/臨床評価部会
タスクフォース立ち上げ
(探索臨床試験推進) | ICH(M3) |
| 2006年 | 製薬協基礎研究部会
タスクフォース立ち上げ
(ICH M3ガイドライン対応)
MD研究発表会
薬物動態学からの発見書 | ブレインストーミング(横浜)
専門家会議発表(シカゴ) |
| 2007年 | 厚生労働科学研究費立ち上げ
(わが国における探索臨床試験の
あり方に関する研究) | ガイドライン決定に際して、さらに
詳細な議論を開始(開始予定
(ブリュッセル)) |



探索臨床試験の現状、メリットと課題

- 探索臨床試験に関するワーキングセッション
(2006年12月、ブリュッセル)
- ✦ メガファーマから Exploratory-IND 試験実施の現状報告
 - ✦ メリットの報告および今後の課題の提言
 - ✦ 今後の Exploratory-CTA、ICHの動きへ



6

探索臨床試験の現状

- ✦ 薬物動態に焦点を当てた化合物のスクリーニング

- バイオアベイラビリティ(相対/絶対)
 - IV マイクロドーズ試験
 - 代謝物検索(動物種差の検討)
 - 血中半減期
 - プロドラッグの活性化
- 多くの試験はマイクロドーズ(100マイクログラム)を
超える投与量で実施



7

探索臨床試験の現状

- (探索臨床試験に関するワーキングセッションから)
- ✦ 薬効の指標に焦点を当てた試験
 - 迅速に簡単に測定できる臨床での有効性を
示すマーカー存在の必要性
 - 単回投与での判断もあり

ただし、“PD”の判断基準は難しい



8

探索臨床試験の現状

(探索臨床試験に関するワーキングショップから)

薬物相互作用の有無の確認

- CYP3A4の時間依存的阻害の可能性
- ミダゾラムを用いた薬物相互作用試験の実施

感度の良い薬効マーカーがあると薬物相互作用検討までの投与量に上げられないこともある



9

探索臨床試験のメリット

(探索臨床試験に関するワーキングショップから)

前臨床試験期間の短縮/開発速度の上昇

- 前臨床試験の開始から臨床移行の決定に8-9ヶ月
- 化合物選定まで6-9ヶ月の時間短縮
- 開発方針決定まで3-4ヶ月の短縮

開発全体の期間を考えると必ずしも短縮になるとは限らない



10

探索臨床試験のメリット

(探索臨床試験に関するワーキングショップから)

必要とする化合物量、動物の減少、費用の削減

- 大量合成の必要がない
- 2.5kg (traditional IND) ⇒ 300~600g (e-IND)
- 5kg 減少
- 非げっ歯類 96匹 ⇒ 18匹
- 非げっ歯類 40匹減少

イス7日間の安全性試験で実薬のみとの報告もあり



11

探索臨床試験(e-IND)の課題

(探索臨床試験に関するワーキングショップから)

- ↓ 開発全体としての遅れ
 - 例えば、大量合成のタイミング、追加の安全性試験
- ↓ 前臨床試験のフレキシビリティ
- ↓ ガイダンスの範囲、眼界(投与量、投与期間)
- ↓ 承認を確実にする相殿の必要性と有用性
 - ガイダンスはINDプロセスのフレキシビリティを例示しているものであり厳格なガイドラインではない
 - 「例えば遅投7日間」の記載⇒12日間実施
 - イス7日間安全性試験(n=4): 対照群なし

社内プロジェクトチームが「新しい戦略」に抵抗を示す



12

e-CTAへの動き, ICHでの調和

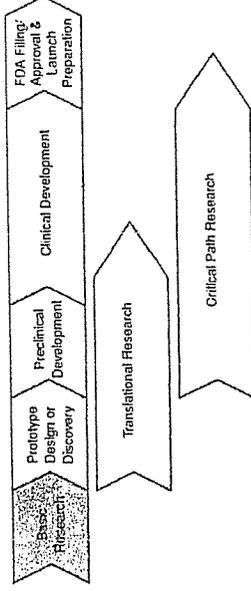
(標準臨床試験に関するワークショップから)

- ↘ 必要とする前臨床試験基準の国際化
例えはマイクドーズ試験
- 遺伝毒性試験の必要性
- 安全域(100倍 or 1000倍)
- ↘ 厳格なガイドダンスより試験例の記載(ツールの拡大)
- ↘ 新しいアプローチには、事前相談の必要性
- ↘ ICH 5月の国際会議(ブリュッセル)でさらに討議



13

新薬開発戦略の変化



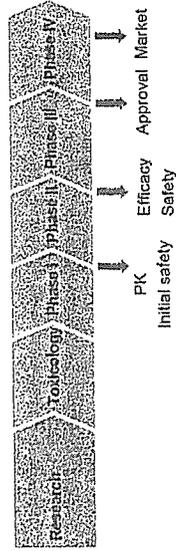
(FDA: Innovation or Stepchild, Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products 4/5 5/11)



14

新薬開発戦略の変化

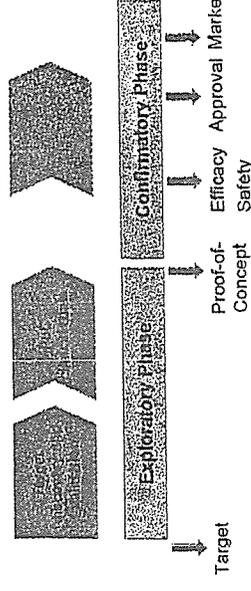
(従来の新薬開発の流れ)



15

新薬開発戦略の変化

(今後の新薬開発の流れ)



16

製薬協

国内製薬企業の考え方

製薬協加盟各社へのアンケート結果 (73社中39社が回答)

複数回答

どちらとも言いえない
思わない

複数回答

どちらともいえない
思う

Q. 今後、日本国内でも探索臨床試験(マイクロドーズ試験や、微量の放射性標識薬物を用いたマスバランクス、薬物代謝試験を含む、以下同様)を実施する環境を整備する必要があると思いませんか？

Q. 国内での探索臨床試験の実施のためには、製目のガイドラインの作成が必要だと思いませんか？

17

製薬協

国内製薬企業の考え方

＜探索臨床試験の有用性＞

- ↓ 複数の化合物からのスクリーニング
- ↓ ヒトの PK Profile、感度評価、BA、持続性
- ↓ ヒトのマスバランクス
- ↓ 活性代謝物の同定、動物種差の検討
- ↓ 民族間の動向比較
- ↓ 毒性代謝物の確認、ラセミ化の確認
- ↓ 探索的薬理試験
- ↓ 臨床有効用量の設定根拠
- ↓ PK/PD推察
- ↓ 組織分布/レセプター占有率
- ↓ 製剤の評価
- ↓ 難溶性経口投与薬のBA算出試験のための前脈内投与試験

17

製薬協

国内製薬企業の考え方

＜探索臨床試験を国内で行う必要性への疑問＞

- ↓ 環境の整っている欧米で実施する方が効率的
- ↓ 探索的な試験なので必ずしも日本で行う必要は無い
- ↓ 外資系企業は、国内で実施する必要は無い
- ↓ 国内大手企業も海外開発先行という現状

18

探索的臨床試験の国内導入における課題

- ↓ 規制関連
- ↓ 非臨床試験実施基準の明確化
(データベース化の必要性)
- ↓ 品質規格関連項目(放射性標識化合物も含め)
- ↓ 放射性標識薬物投与に対する理解
- ↓ 治験で放射性標識薬物を使用できる環境と法の整備
(有限責任中間法人医薬品開発支援機構の役割)

19

探索的臨床試験の国内導入における課題

- ↓ 被験者の安全性の確保/補償の問題(最優先)
- ↓ 倫理基準の明確化
- ↓ 試験の有用性の検討(海外での実績の評価)
- ↓ 試験のスピードとコストの確認
- ↓ 実施施設の整備(製剤、臨床、分析)
- ↓ 規制当局の受け入れ体制、審査基準の明確化
(FDA的な相談実施の可能性/ガイドラインの作成)
- ↓ ニーズを含めた製薬企業、当局の考え方の統合



20

製薬協としての活動

- タスクフォース活動
- 厚生省科学研究班への協力
- ICH ガイドライン改定への参加
- 海外の動向の情報収集
- 海外の実施例の紹介
(セミナー/シンポジウムの開催)
- 官学との対話 他



21

現時点の製薬協の考え方

● 近年欧米では、新薬の開発効率を上げるため、新しい基準に基づき、おもに薬物動態の検討が可能なマイクロドーズ試験を始め、薬理学的効果の検証を行う探索臨床試験が実施されている。今後、国内でも欧米の動きに対応した探索臨床試験の実施が可能な環境を整備することが、科学技術推進のために望まれる。実施のためには、倫理基準や被験者の保護を始め、課題についての十分な議論、規制当局の管理下できちんと実施されるような新たな枠組みが必要である。また、欧米の現状、各製薬企業とのニーズから、最終的にはマイクロドーズ試験のみならず、薬理学的効果の検討を含む、FDA型の探索臨床試験の実施が可能な環境整備が期待される。製薬協は、これらの環境整備を官・学とも対話を進めていく方、ICHのメンバーとして、国際的な基準作りに参加し、探索臨床試験推進のための関連ガイドライン改定に向けた議論も継続中である。



22

わが国における探索的臨床試験実施の際の法規制と現行法令の問題点

横浜市立大学医学研究院 大学院医学研究科 生体機能医科学専攻、放射線医学

井上登美夫

はじめに

わが国における放射性同位元素の取り扱いを規制する法令は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(以下障防法)をはじめ、人体に投与される場合には医療法や薬事法が関与する。障防法は文部科学省、医療法と薬事法は厚生労働省が担当省庁である。探索的臨床試験をわが国で適正に実施するためには、現行の放射性同位元素に関する法体制を整理し、理解しておく必要がある。その上で、現状での法規制上の矛盾点の有無を明らかにし、探索的臨床試験の実施が安全かつ効率的なものとなるようにする必要がある。

本研究班が検討対象とするマイクロドーズ試験を行う手法の中に加速器質量分析器(以下 AMS)と陽電子放出撮影(以下 PET)がある。この2つの手法はいずれも放射性同位元素を用いるものであり、想定される臨床試験の流れと関連法令との関わりを、とくに国際免除レベルとの関連を中心に報告する。

各法令への国際免除レベルの導入について

放射線審議会の「規制免除について」(国際基本安全基準における規制免除レベルの国内法令への取り入れ検討結果:平成14年10月)を踏まえ、国際原子力機関が平成8年に国際放射線防護委員会(ICRP)の1990年勧告に基づき国連の諸機構と共同して刊行した「電離放射線に対する防護及び放射線源の安全のための国際基本安全基準」ならびに平成11年に英国放射線防護庁がとりまとめた報告書(NRPB-R306)を基に、科学的見地から提唱された放射性物質の核種ごとの規制下限値の国際標準について、障防法、医療法、薬事法等の関連法令の改正が平成17年6月に同時に行われた。

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

わが国において放射性同位元素(RI)に関して定められた法令として、最も広く知られているものは文部科学省が定める「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(以下障防法)」である。本法令では平成17年6月にRIに対して規制対象下限数量への国際標準の取り入れがなされた。この改正以降、定められた下限数量以下のRIについては、障防法の規制の対象外となった。AMSを利用する探索的臨床試験を想定すると、標識核種はC-14が一般的であるが、この核種の下限値は、数量で10MBq、濃度で10Bq/mgと定められている。このどちらかの条件以下であれば、障防法の規制対象外となる。この場合、障防法による事業所ではない施設(以下非許可・届出事業所)では管理区域、汚染検査室の設置の必要はなく、放射線防護のための排気設備も必ずしも必要としない。但し、この法令は新たに開設される施設等の障防法非許可・届出事業所で

のみ適用される。既存の障防法許可・届出事業所に関しては、総量規制の概念に基づき下限数量以下であっても従来通りの RI として取り扱わなければならない。即ち、許可・届出事業所の場合は、下限数量以下の RI を使用する場所は管理区域となる。非管理区域への持ち出し・使用をする場合は、条件付きで可能であり、あらかじめ文部科学省に当該施設の非管理区域での使用許可を得ることが必要であり、そのためには時間、費用が生じることになる。このように事業所の区分(障防法の規制対象である許可・届出事業所であるか対象外の非許可・届出事業所かの区分)により同じ核種、放射エネルギーの RI の取扱いに法令上の規制の乖離が生じ、不平等な面がある。

また、障防法非許可事業所の場合、下限数量以下の RI の購入は必ず RI 販売事業所を介さなければならない。これらの施設は障防法の規制は受けないものの、実際の運用上は RI 販売事業所が廃棄などに関する一定の取引条件を設定しているため、煩雑な手続きを必要とされるのが現状である。

障防法の規制対象外については、放射性医薬品の原材料、治験薬、院内製造による PET 検査薬がある。このうち治験薬については薬事法、医療法施行規則が関与してくることになる。即ち、平成17年6月の医療法施行規則の一部を改正する省令(医政発第0601006号)にて、「放射性同位元素であって薬事法第2条15項に規定する治験の対象とされる薬物のうち、陽電子放射断層撮影装置による画像診断に用いるものについては陽電子断層撮影診療用放射性同位元素に、その他のものについては診療用放射性同位元素にそれぞれ追加されることとなった。」

ここであげられる放射性同位元素である治験薬とは診断用放射性医薬品や治療用放射性医薬品に該当する治験薬の本体自体が RI であるものを想定していると考えられ、今回、検討している探索的臨床試験の AMS 利用で用いる標識用のごく微量の RI は想定されていないと思われる。探索型臨床試験における RI が治験薬の一部として包括的にみなされるのか、それとも治験薬に付帯する RI としてあくまでも放射性同位元素として扱われるのかにより、規制する法令が異なってくると考えられた。前者であれば、標識 RI が治験薬と結合した時点より障防法の規制から薬事法、医療法の規制に移行されるものと思われる。後者であれば、被検者に投与される直前まで障防法の規制を受けると考えた。

医療法

放射性医薬品や放射性薬剤(治験薬を含む)がヒトに投与された後は、医療法の規制をうけるべきである。しかしながら、RIもしくは微量の RI で標識された薬剤が投与された被検者からの試料の採取やその廃棄に関してその扱いを整理しておく必要がある。

薬事法

平成17年の放射線障害防止法の改正において、同法施行令に、医薬品の外、薬事法に基づく治験薬についても適用除外する規定を設けた。医療法は、放射線障害防止法と整合を図る改正を行い、診療用放射性医薬品の定義に、従来の医薬品に治験薬を追加して、医療機関における患者に投与する放射性薬剤の安全管理を図る規制形態に改正されている。一方、治験薬や臨床研究に用いる薬剤は、薬事法における医薬品と見なされない。そのため、治験薬に関しては、先の放射線障害防止法と連動した薬事法上の改正が行われなかった。従って、治験薬の製造過程・工

程では、薬事法の規制下で、かつ、放射線障害防止法との二重規制で規制、管理されている。しかしながら、この2つの法は放射線の扱いに関しては相反した性格・目的を有している。すなわち放射線障害防止法は、一般公衆や作業従事者の放射線被曝を防護する目的の法令であることから、放射性物質を人体に投与することを非とする法律である。一方で薬事法は薬物を人に投与することを前提する法律である。従って、放射性物質という物の取扱についてこの2つの法律間での乖離が生じている。

探索的臨床試験治験薬と法令について

探索的臨床試験を治験に導入する場合を想定し、その過程をいくつかの場合に分け、そのフロー図を作成した(図1～3)。

図1は非密封の標識核種をRI販売・届出事業所を介して購入する場合である。AMSによるマイクロドーズ試験で用いる標識核種は下限数量以下となる場合が大部分であるが、今後の展開として下限数量を超える標識核種も登場する可能性を考慮し、2系統記載した。標識核種と探索的臨床試験の対象となる薬物(治験薬)を調剤・標識し、できたものが下限数量を超えるRIで標識したものを「RI標識治験薬」、下限数量以下のRIで標識したものを「標識治験薬」と便宜上ここでは定義した。障防法許可・届出事業所の場合は治験薬に標識するまでのRIは障防法の規制を受ける。非許可・届出事業所の場合は、放射線に関して特に規制する法令はない。標識治験薬に標識されたRIを治験薬の一部と見なすか、それともあくまでも放射性同位元素とみなすかにより調剤後・標識後の規制法令が変わるが、現行法令の考え方からすると、実際に治験が終了し、販売されることになる薬剤は標識核種ではないことから、標識核種はあくまでも治験薬の付帯物として扱われることが予想される。その場合、標識治験薬は障防法許可・届出事業所ではヒトに投与する直前まで障防法の規制となるものと思われる。非許可・届出事業所では、標識治験薬は薬事法のみ規制を受ける。

図2は非密封の標識核種を治験施設が直接購入し、標識・調剤する場合である。この場合、購入しようとする治験施設は必ず障防法許可事業所である必要がある。(非許可事業所はRI販売事業所からしか下限数量以下のRIの輸送を認められていないためである。)この場合、許可事業所であるので、RI標識治験薬も標識治験薬も障防法の規制を受ける。また治験ではなく臨床研究を想定し、共同研究施設等に標識薬剤を供給することを考えた場合、標識核種が放射性核種(RI)とみなされる場合は、受取手も障防法規制下の許可事業所でなければならない。そして、薬剤を運搬するという行程が入るため、運搬前後で標識治験薬の品質が保たれているか品質管理・検定をする必要がある。

図3は下限数量を超えるRIで標識した治験薬(RI標識治験薬)と下限数量以下のRIで標識した治験薬(標識治験薬)に分けてヒトへの投与後の流れを想定したフロー図である。

標識治験薬の場合、ごく微量のRIを用いるため人体投与後に試料を採取してもRIによる人体に影響するレベルの汚染はないと考えられ、試料を放射性物質として取り扱う必要はないと思われる。よって解析に使用しなかった試料については医療廃棄物として処理するのが適当である。

一方、RI標識治験薬の場合はRIの放射エネルギーが下限値を超えるとのみ定義しているため、一律に

取り扱うことは難しい。試料に放射能が一定以上検出されることが想定される場合は、放射性物質として取り扱う必要もあると思われる。この点についての規制は医療法にて明確にすべきと思われる。

探索的臨床試験を治験として推進する上での放射線に関する規制に関わる提言

前項にて想定される治験の流れと放射線に関わる規制について考察・記述したように、極めて煩雑な解釈が必要である。また、薬事法の項で記述したように治験の場合に放射線に関わる事項について臨床現場に2重(2つの省庁にまたがる)の規制があることで運用上の混乱や、実際に探索的臨床試験が推進されないことのないように事前の対応が必要と考える。

以上の観点からは、放射性治験薬の取扱についても、薬事法及び医療法の厚生労働省の規制下で一元的管理を推進することが望ましいと考える。

1. 提言に関する具体的な根拠

本提案の根拠として、放射性医薬品及び治験薬の患者又はボランティアに対する適用は、何れも薬事法及び医療法に基づく医療行為と解釈される。それらについて以下に述べる。

1) 薬物を対象とする治験は薬事法の規制、管理で実施されている。

「治験」は、薬事法第2条第15項に規定されているように、第14条第3項の規定により提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいい、同法第80条の2(治験の取扱い)の規定による治験計画(薬事法施行規則第66条の3(薬物に係る治験の計画の届出))に基づいて実施すると規定している。このように、治験については厚生労働大臣の事前の届出に基づき実施される。また、治験に伴って生じた副作用等についても、施行規則第273条による報告義務が求められている。従って、治験は、薬事法の規制、管理で実施される。

2) 放射性薬物の治験における安全性及び有効性の評価は、被験者等の放射線による影響も含めた検討が必要である。

放射性医薬品の製造承認の申請に係る臨床試験の資料を収集する目的とする臨床試験は、薬物の品質、安全性及び有効性が客観的に評価される試験成績を得ることである。特に強調されるべきことは、放射性被験薬の予定される効能又は効果が、放射線によって診断又は治療への便益性に基づく特徴がある。また、用法又は用量においても放射線による患者の便益と損失のバランスに基づいて決定される。その例として、放射性医薬品に係る用法又は用量は、成人の体重(例えば、60kg)に対する放射エネルギー(主に MBq)で規定されている。放射性医薬品の特徴は、それ自身の物質量は極微量であるため、安全性評価においては、薬物の毒性よりも添加物の変質、細菌や発熱性物質の混入を考慮すべきことである。さらに、放射線毒性(人体への影響)の評価も重要になる。医療被ばくの線量限度は設けられていないが、臨床データにおける治験薬の有効性及び安全性の評価においては、放射線の人体影響、医療被ばくの防護の最適化が考慮されるべき重要な因子である。従っ

て、医療における放射線の管理においては、単に使用場所の構造設備等の規制に限定されるべきではなく、患者等に適用する放射線量(又は放射線量)を基盤とした、放射性物質を取り扱う医療従事者等の被ばくを含めた総合的な管理形態が必要と思われる。

3) 放射性治療薬に係る治療を実施する医療機関の体制について

治療を実施するにあたっては、薬事法施行規則第269条(薬物に係る治療計画の届出)第1項第7号で、医療機関ごとに治療責任医師を定めて、第8号に「治療に係る責任体制を確立することが規定されている。また、治療にあたって医療機関における倫理委員会の承認も求められている。このように、治療実施に当たっては医療機関の組織的に確立した体制下で実施される。」病院、診療所又は助産所の開設及び管理に必要な事項並びにこれらの施設の整備を推進するために定めることにより、医療を提供する体制の確保を図り、もって国民の健康の保持に寄与することを目的とする。」の医療法の目的において、治療においても医師主導による医療行為と位置づけられる。

4) 医療機関における放射線管理について

医療機関における放射線管理は、医療法施行規則第4章「診療用放射線の防護」(医療法施行規則第24条から第30条の27)において規制している。なお、現在、医療法施行規則第24条の第7号を「病院又は診療所に、医薬品である密封されていないもの(以下「放射性同位元素」という。)を備えようとする場合」から「病院又は診療所に、医薬品及び治療に供する被験薬である密封されていないもの(以下「放射性同位元素」という。)を備えようとする場合」に改正されている。

5) 厚生労働省の関係法令で一元的規制、管理するための方策

医療機関において放射性治療薬を使用する場合の放射線の規制及び管理は、該当する医療法において整備されている。一方、治療薬を提供する者、すなわち、治療申請者の放射性薬物の取扱を規制する薬事法の放射線規制、管理する関連法令としては、放射性医薬品の製造及び取扱規則がある。本規則第1条第1号の放射性医薬品の定義を「放射線(原子力基本法(昭和30年法律第186号)第3条第5号に規定する放射線をいう。以下同じ。)を放出する医薬品であって、別表第1に掲げるもの」と規制し、「別表第1に掲げるもの」を除き、ほぼ放射線障害防止法施行令第2条第1項に規定する「放射性同位元素」に準拠した規定である。従って、薬事法の項で記述した放射線障害防止法施行令の「放射性同位元素」の除外との整合性を図るため、「放射線を放出する医薬品であって、別表第1に掲げるもの及び法第2条第15項(又は第80条の2)に規定する治療の対象となる薬物」に改正することによって、厚生労働省関係法令下において一元的に規制、管理が可能となると思われる。

【根拠法令等】

1) 放射線障害防止法政令第1条(放射性同位元素の定義)「…次に掲げるものを除く。」

- ・ 第2号「薬事法(昭和35年法律第145号)第2条第1項に規定する医薬品及びその原料又は材

料であって同法第13条第1項の許可を受けた製造所に存するもの」

- ・ 第3号「医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5第1項に規定する病院又は同条第2項に規定する診療所（次号において「病院等」という。）において行われる薬事法第2条第15項に規定する治験の対象とされる薬物
- ・ 第4項「前2号に規定するもののほか、陽電子放射線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験又は診断のために医療を受ける者に対して投与される薬物であって、当該治験又は診断を行う病院等において調剤されるもののうち、文部科学大臣が厚生労働大臣と協議して指定するもの
- ・ 第5号「薬事法第2条第4項に規定する医療機器で、文部科学大臣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」

2) 薬事法第2条（定義）

- ・ 第1項「この法律で「医薬品」とは、次の各号に掲げるものをいう。」
 - ・ 第1号「日本薬局方に収められているもの」
 - ・ 第2号「人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、器具器械（歯科材料、医療用品及び衛生用品を含む。以下同じ。）でないもの（医薬部外品を除く。）」
 - ・ 第3号「人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、器具器械でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）」
- ・ 第15項「この法律で「治験」とは、第14条第3項（同条第9項及び第19条の2第5項において準用する場合を含む。）の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。」

3) 薬事法第14条（医薬品等の製造の承認）

- ・ 第1項「厚生労働大臣は、医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。）、医薬品部外品（厚生労働大臣が基準を決めて指定する医薬部外品を除く。）、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療用具（厚生労働大臣の指定する医療用具を除く。）につき、品目ごとにその製造について承認を与える。
- ・ 第2項「（省略）」
- ・ 第3項「第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。」
- ・ 第4項～第7項「（省略）」

4) 薬事法第80条の2 (治験の取扱い)

- ・第1項「治験(薬物を対象とするものに限る。以下この条において同じ。)の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従って行わなければならない。」
- ・第2項「治験を依頼しようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。ただし、厚生労働省令で定める場合は、この限りでない」
- ・第3項「前項の規定による届出をした者(当該届出に係る治験の対象とされる薬物につき初めて同項の規定により届出をした者に限る。)は、当該届出をした日から起算して30日を経過した後でなければ、治験の依頼をしてはならない。この場合において、厚生労働大臣は、当該届出に係る治験の計画に関し保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な調査を行うものとする。」
- ・第4項「治験の依頼を受けた者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験をしなければならない。」
- ・第5項「治験を依頼した者は、厚生労働省令で定める基準¹⁾に従って、治験を管理しなければならない。」
- ・第6項「治験を依頼した者は、当該治験の対象とされる薬物について、当該薬物の副作用による者と疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験の対象とされる薬物の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」
- ・第7項「厚生労働大臣は、治験が第4項又は第5項の基準に適合するかどうかを調査するために必要があると認めるときは、治験の依頼をし、若しくは依頼を受けた者その他治験の対象とされる薬物を業務上取り扱う者に対して、必要な報告をさせ、又は当該職員に、病院、診療所、飼育動物診療施設、工場、事務所その他治験の対象とされる薬物を業務上取り扱う場所に立ち入り、その構造設備若しくは帳簿書類その他の物件を検査させ、若しくは従業員その他の関係者に質問させることができる。」

1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

第三章 治験に関する基準

第一節 治験依頼者による治験の管理に関する基準

(治験薬の管理)

第16条 ..省略

(治験薬の交付)

第17条 治験依頼者は、治験薬の品質確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された 治験薬を実施医療機関に交付しなければならない^{注1)}。

2 ..省略

注1) ○ 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造施設基準(治験薬GMP)について(平成9年3月31日薬発第480号)

厚生省薬務局長から各都道府県知事宛

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)第17条において、「治験依頼者は、治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬を実施医療機関に交付しなければならない。」とされているところである。これを受けて、治験薬を製造する際に遵守すべき、適切な製造管理及び品質管理の方法の基準及び必要な構造設備の基準を、別添の「治験薬の製造管理及び品質管理基準」及び「治験薬の製造施設の構造設備基準」(治験薬GMP)として定めたので、通知する。

(以下省略)

- ・ 第8項「前項の規定による立入検査及び質問については、第69条第5項の規定を、前項の規定による権限については、同条第6号の規定を準用する。」
- ・ 第9項「厚生労働大臣は、治験の対象とされる薬物の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、治験の依頼をしようとし、若しくは依頼した者又は治験の依頼を受けた者に対し、治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行うことができる。」