

## 《パネルディスカッション 放射性医薬品》

## 「放射性医薬品の開発と利用の推進」

## 司会の言葉

遠藤 啓吾 (群馬大学核医学)

佐々木 康人 (放射線医学総合研究所)

ラジオアイソトープ (RI) で標識した医薬品を患者に投与して、診断、治療を行うのが核医学診療の基本である。RI が放出する放射線を診断や治療に利用するのであって、医薬品は RI を標的とする臓器、組織へ運ぶための道具である。したがって、投与する医薬品はきわめて微量でよいし、薬理効果も示さない。標識する RI としては一般に短半減期の核種が選ばれる。特に診断用 RI でこの傾向が強い。これがいわゆる標識トレーサ (追跡子) として用いられる放射性医薬品 (radiopharmaceuticals: RP) の特徴であり、通常の治療薬とはもちろん、診断薬とも一線を画している。標的組織への集積率を高めるためにしばしば比放射能の大きい RP が用いられる。換言すると、self life が短い、身体の恒常性に影響を与えないことが RP の特質である。

放射性医薬品と機器の開発が車の両輪となって核医学の進歩、発展を推進してきたと言われる。ところが日本核医学会の研究活動の中で、放射性医薬品の開発は欧米諸国に比べ弱体であると言われてきた。そのため、わが国では新しい RP の日常診療への導入は企業の努力に負う面が大きかった。それにもかかわらず企業主導による新規の RP の上市は過去 10 年近く行われていない。

これらのことが、日本の核医学の診療、研究活動に少なからず負の影響を与えているとの懸念が広まっている。欧米では日常的に実施されている核医学診断、治療がわが国で行えず、核医学診療の進歩、先端化が遅れている。RP の開発研究、新しい RP を利用する臨床研究が沈滞している。勢い若い医師、研究者が核医学に魅力を感じなくなっているなどである。このような現状に鑑み、利波会長の肝いりで本パネルディスカッションがもたれることとなった。企画をゆだねられた私達座長としてもその重要性を認識し、多くの会員に現状の問題点を認識して頂き、核医学の再活性化に貢献することを念願してプログラムを組んだつもりである。

RP 開発研究、臨床への応用を行う立場、RP をはじめ新薬、新医療機器の審査に当たる立場、そして RP を供給し、かつ新しい RP の臨床治験を実施する立場を代表する 5 人の方々にパネリストをお願いした。いずれも専門分野の最前線で業務に携わっておられる方々である。現状の分析を行い、発展への手掛かりをつかむべく討論したい。ただし、現在進行中の個別の課題については守秘義務などの関係で触れることのできない場合があるのでご理解頂きたい。

## 《パネルディスカッション 放射性医薬品》

## 放射性医薬品開発の現状と問題点

荒 野 泰

(千葉大学大学院薬学研究院)

私が放射性医薬品の研究を始めた約 25 年前には、生体にとって異物である  $^{99m}\text{Tc}$  標識薬剤による脳の画像診断は夢物語であった。それが今日では、脳や心筋の血流量の画像診断が可能な  $^{99m}\text{Tc}$  放射性医薬品が認可薬剤として臨床診断に使用されるなど、放射性医薬品は大きな進展を遂げた。しかし本邦では、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> を最後に新しい医薬品の承認が得られていない。この問題について、放射性医薬品の開発研究の立場から考えてみる。

これまで開発された放射性医薬品の多くは、基礎研究において、その構造が明らかとなった化合物を画像診断に最適化すること、あるいは、他の領域の研究で得られた医薬品の構造活性相関に関する知見を基礎として、生理活性を損なわないよう母体化合物に放射性同位元素を導入することで得られてきた。今後こうしたアプローチによる放射性医薬品の開発は継続されるであろうが、それには放射性標識核種についての新たな化学の進展、ならびに標的とする生体内分子に関する膨大な情報から画像診断に適した化合物を選出する眼力が必要とされる。

放射性医薬品は、生体に投与する物質量が極微量でありながら、高い感度で標的分子の機能についての定量的な情報を与えるところに大きな特徴がある。また、放射性医薬品を用いる画像診断では、投与早期において、標的分子と周辺組織との高い集積比が要求される。これは、血液からの緩徐な消失が望まれる一般薬剤と放射性医薬品とが大きく異なる点である。こうした放射性医薬品の特徴を生かした薬剤設計についての知見が乏しいところに新薬開発における大きな問題が存在する

と考える。

最近、放射性医薬品の特性を考慮した新しい薬剤設計が構築されつつある。本邦においてもその幅広い臨床利用が期待される [ $^{18}\text{F}$ ]FDG の研究から提唱された metabolic trapping と呼ばれる概念もその 1 例である。こうした新たな創薬設計概念の構築が、新しい世代の放射性医薬品の開発につながると考えている。今後、ポストゲノムの研究において、病態に直接関与する様々な分子種が明らかになると期待される。これらの研究から得られた知見に、放射性医薬品の特性を利用した医薬品設計を適応することにより、病態の診断のみならず、内用放射線治療、さらには再生医療における評価など、放射性医薬品の活躍の場が広がると期待している。

一方、その有用性が広く認められているにもかかわらず FDG が認可薬剤として承認されるのに長い年月が必要とされている。新しい世代の医薬品が認可薬剤として臨床利用されるにも、長い年月を要すると予想される。今後、放射性医薬品の特徴を考慮した新たな審査基準の策定が待望されるが、それと同時に、新しい薬剤が認可されるまで、それを支え続ける持続力も期待したい。

医薬品の研究は、多くの研究過程を経てなされるものであり、迅速な開発には相補的な関係にある研究機関での共同研究が必要である。また、医療に直結した有用な放射性医薬品の開発においては、臨床におけるニーズを正確に把握することが不可欠である。こうした情報の発信地としての学会の果たす役割は大きいと思われる。

## 《パネルディスカッション 放射性医薬品》

## 放射性医薬品の利用の現状と問題点

## 臨床治験を含めて

日下部 きよ子

(東京女子医科大学放射線科)

高解像力の X 線 CT や MRI が急速に普及する中で、核医学の代謝機能画像も次第にその高い特異性が認識され、一般臨床の場に深く浸透しつつある。

わが国の核医学検査 (*in vivo study*) および治療の普及状況をも、施設数は 1999 年の報告で 1,197 箇所となっており、それまでの 3 年間に 13 施設が新たに設立されている。そして放射性医薬品の使用状況は、同時期の 3 年間で 1,255,328 件から 1,374,561 件と、約 12 万件の伸びを示している。体内投与された放射性医薬品の安全性については、全国調査の結果を見ても副作用の報告事例は投与 100,000 件あたり約 2 件と非常に少なく、それらの重篤度もほとんどが軽微なものである。

他方、核医学領域における新薬の申請許可の状況を見ると、この数年間は全く新製品が医療現場に登場していない。この 6 年間に 6 品目の放射性医薬品 (副甲状腺および腫瘍シンチグラフィ用の Tc-99m-MIBI, 交感神経系腫瘍シンチグラフィ用の I-123-MIBI, ソマトスタチンレセプターシンチグラフィ用の In-111-ペンテトレオチド, てんかん他の脳疾患の画像診断薬である I-123 標識イオマゼニール, 腫瘍シンチグラフィ用のフルオロデオキ

シングルコース (F-18), そして転移性骨腫瘍の除痛剤である塩化ストロンチウム (Sr-89) 等) が臨床試験を終了し申請された。これらのうちの 4 品目は臨床治験の追加が指示され、現在実施段階にある。そして見通しの立っていない 2 品目 (Tc-99m-MIBI と I-123-MIBI) は、いずれも心筋イメージング用として日常臨床に用いられている薬剤であり、効果拡大として申請された安全性の確認されている製剤である。これらが認可されていない状況の中で、医療に携わる現場では、その対応に苦慮している。中でも Tc-99m-MIBI による副甲状腺シンチグラフィ、そして I-123-MIBI による交感神経系腫瘍シンチグラフィは、諸外国の文献からも他に類のない価値ある薬剤であることが判明しており、診断・治療に携わる臨床医からも強く要望される検査である。患者と向き合う医療現場では、これら薬剤については厚生労働省の承認を待たず、患者の同意を得た上で、各施設で適当な手続きを踏み費用を負担しながら使用せざるをえない現状である。患者個人に合ったテーラーメイドの医療を目指す今日、独創性・有用性の高い新薬をいかに速やかに臨床に役立てるか、放射性薬剤のもつ特殊性を考慮に入れた国の対応が望まれる。

## 《パネルディスカッション 放射性医薬品》

放射性医薬品の開発と利用  
行政の立場から

橋 爪 章

(医薬品医療機器審査センター 審査第三部長)

わが国における新医薬品の開発体制は、薬事法が抜本改正施行された平成9年4月以降、大きな変貌を遂げた。薬事法は、医薬品等の品質、有効性、安全性の確保のために運用されている法規であるが、その規制は、開発段階から、製造(輸入)段階、流通段階、使用段階に及ぶ。

医薬品の開発段階の初期には、企業、研究所、大学等において、自由に医薬品候補物質が模索されているが、その段階においては、薬事法の規制は及ばない。薬事法の規制下で製薬企業(医薬品の申請者)の責任において得られたデータのみが、正規の申請資料として採用される。

製薬企業は、薬理研究、毒性研究、製剤化研究等の基礎試験(非臨床試験)によって医薬品候補物質の品質、安全性・有効性の目安がつけば、臨床試験(治験)に着手する。治験の厳密な実施は薬事法の柱のひとつであり、GCP基準(Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施の基準)に基づき、承認申請までに第1相試験から第3相試験まで段階的に実施される。GCP基準に適合していない臨床データは承認審査資料として採用されないため、GCP基準の遵守体制が整っていない医療機関への治験依頼は敬遠されている。結果として、新薬開発の国際化の趨勢とも相俟って、国内治験症例数が激減することとなったが、治験管理部門を強化し専任の治験コーディネーターを配置する病院が増加するなど、質の高い治験が実施できる

国内環境も整いつつあるところである。

製薬企業から新医薬品の承認申請がなされ必要な審査資料が提出されると、審査当局(厚生労働省)は、ただちに審査に着手する。

薬事法上、厚生労働大臣は「申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき」「効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより使用価値がないと認められるとき」は承認を与えてはならないことになっている。申請品目がこれらに該当するか否かを確認する作業が「審査」である。申請された医薬品の標的疾患に対する現時点における最善の治療法に対し、申請医薬品が新たに介入した場合に臨床上の有用性が認められるか否かを、治験データ等の承認申請資料をもとに判断する作業、すなわちEBMの追求を、日々、審査チームは行っている。

優れた医薬品が世界規模で使用されるのは国際化社会における必然的な流れであり、患者にとっても福音である。新医薬品の開発には多大な費用と時間を要するが、研究開発を国際的に展開することができれば、共通の試験を省略するなど、開発コスト・期間を節約することができる。GCP基準の遵守徹底等により、日・米・EUの三極が医薬品承認審査のハーモナイゼーションを推進する環境が整いつつあり、審査資料の国際的共用性の向上を図る動きも大きい。画期的新薬の世界同時承認の時代へと突入してきている。

## 《パネルディスカッション 放射性医薬品》

## 放射性医薬品の有効性評価

塩 足 春 隆

(日本放射性医薬品協会 健保委員会)

画像診断の有効性評価の基本は、目的とする臓器または疾患が画像化できるかどうかである。体内診断用放射性医薬品を用いた核医学診断では、使用される放射性核種が放出する  $\gamma$  線の量と検出器の時間・空間分解能との関係で対象臓器または疾患が画像化される。この点を確認の後、多くの放射性医薬品が医療現場に提供され、長年の検討により臨床の有効性に関する情報が蓄積されている。

近年、医療技術の有効性を客観的なデータとして示すことへの要求が高まっている。これは、新規技術に対しても、既存技術に対しても、同様である。核医学検査についても例外ではない。治療技術の評価方法は確立しているが、診断技術の評価には別の方法が必要となる。治療の効果は直接評価できるが、診断の効果は、その後の診療に依存するためである。

有効な診断情報とは、その後の意思決定と診療に影響を及ぼし、結果として患者の健康を改善するものとされる。この観点から、1990 年前後に、複数の研究者によって診断検査の有効性に関する階層モデルが提唱された。それらは以下のように集約される：レベル I. 技術性能(見るべきものが正しく見えるか)；レベル II. 診断精度(正確な診断をもたらすか)；レベル III. 診療に対する効果(診療方針が変更されるか)；レベル IV. 健康に対する効果(患者の健康を改善するか)；レベル V. 社会的効果(費用に見合った効果があるか)。このモデルは、あるレベルの有効性が認められないときには、つぎのレベルの有効性も見込まれないという考えに基づいている。

レベル III 以上の有効性について純粋な実験的研

究を行うとすれば、それは画像診断を行う場合と行わない場合とのランダム化比較試験(RCT)となるが、これは実施困難である。そのためレベル III 以上の有効性は、レベル II の研究結果に基づいて、その下流の診療をモデル化(シミュレーション)して評価される。レベル II の研究デザインは確立している：バイアスを防ぐ意味で、前向き研究を行って全例で確定診断を得る(確定できない例にはフォローアップ)；画像所見と最終診断とを独立に評価する；さらに、研究成果を医療に直接還元できるよう、実際に画像診断が必要な患者層(重症例と正常例ではなく)を対象にする。

しかし、未解決の問題もある。第一に、確定診断が存在しない場合(たとえば、重症度評価)、第二に、確定診断があっても、その下流の診療との対応にコンセンサスがなく、診療パターンをモデル化できない場合である。これらのケースでは、上記手順で有効性を検証することはできない。第三に、画像診断の下流に治療の選択肢がほとんどない場合である。このケースでは、診断がその後の診療に影響する可能性は小さい。診断の不確実性が減少することは、患者やその関係者の QOL を向上させると考えられるが、そのような効果を測定する技術は未だ発展途上である。

最後に、核医学診断は、臨床現場でそのポジションが設定されるまでに、長い年月を要している。既存の、あるいは新規に開発される放射性医薬品について、一定の限られた時間枠のなかで医療技術としての有効性を科学的に証明する方法論に関して、一層の研究の進歩が望まれる。

## 《パネルディスカッション 放射性医薬品》

## 放射性医薬品の臨床試験について

西 浦 克

(日本放射性医薬品協会・インビボ委員会)

この数年、放射性診断薬の世界では新製品や新効能の許認可の取得がままならない状況にある。ひとつには、平成9年に施行された、いわゆる新GCPが、臨床試験の倫理性や信頼性を高めた反面、企業側にとってはその実施を非常に煩雑で、また費用の掛かるものになっていることと、同時に、承認審査制度の改正とそれと期を一にした審査体制の変化が影響したものと思われる。このことは医薬品業界共通の環境変化であるが、とりわけ放射性診断薬という特殊性を有する本業界においてその影響は非常に大きいものであったと言わざるを得ない。

その一方で、関係者の不断の努力によって放射性診断薬のこの30年間の普及は目覚ましく、近年ではその利用は核医学の分野だけに留まらず、循環器領域、脳神経領域など多くの領域に浸透し、医療全体への目覚ましい貢献を果たしてきた。しかしながら、他の画像診断モダリティの技術的進歩にも著しいものがあり、その意味では承認審査においても、それらとの関係を無視して放射性診断薬の特殊性を述べることはできない状況になり

つつある。

したがって、新たな放射性診断薬を世の中に送り出すためには、臨床試験において、既存の製品や他のモダリティと比較した有効性と安全性を、明確なエビデンスとして示すことが必須になると思われる。

情報公開法の施行にも絡んで、審査当局も、以前にも増して明確なエビデンスの要求を強めているが、現在のところ、企業側が放射性診断薬の臨床開発を進めるための明確な指針は存在せず、各社のこれまでの経験に依っているのが現状である。科学性、倫理性に基づく臨床試験を通して、新たな放射性診断薬を臨床の現場にスムーズに提供するためには、企業側、医療現場を巻き込んだ放射性診断薬の臨床試験の指針作りを行っていく必要があるのではないだろうか。

今回の企画に当たっては、新薬の承認までの道のりと米国FDAの現在議論中にある造影剤ガイドライン案等の内容を紹介しながら、今後のわが国における放射性診断薬の臨床試験に係る問題を共に議論していきたい。