

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

久保 敦司
Kubo Atsushi

「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」は平成24年6月11日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長から通知されました。このガイドラインの作成は少なくとも10年以上も前から意識されていた事項です。当時、日本では放射性医薬品の開発が遅々として進まず、結果的に核医学に関係する研究にも陰りが出ていました。一方、諸外国、特にアメリカでもイメージング製剤の認可基準が一定せず、一部にはFDA（食品医薬品局）の担当官の間で意見が異なることも問題になっていました。

前述の背景から、日本より先んじて作成されたイメージング製剤に関するFDAのガイドラインなどを参考にし、また、診断用放射性医薬品に特化して、その臨床評価をどのように行うか、すなわち、放射性医薬品の治験はどのように行うべきかの検討が開始されました。奇妙なことに、“放射性医薬品”に限らず、体内診断薬（画像診断薬等）の治験は一般の医療用医薬品のそれと同じように行うことが慣例となっていた嫌いがあり、そのため、ガイドラインを作成するに当たってはこの慣例に対して幾つかチャレンジする必要がありました。本ガイドラインの作成に携わった者の1人として、そのチャレンジを以下に記載します。

(1) 放射性物質と化学物質（化合物）との2つが組み合わさっていること

化合物としての性格（効能・薬理）はないにもかかわらず、従来の評価方法を踏まえてこの

化合物を評価する必要がありました。これに加えて、化合物よりも遙かに微量の放射性物質の性質（影響）も論じる必要性が生じました。すなわち、従来の方法では、非臨床試験（細胞や実験動物を用いて行う検討）として定められている各項目（ガイドラインの3.1にある①～⑥の項目）について、化合物と放射性物質との双方の観点で検討しなければならないこととなります。そこで、このガイドラインではこうした不合理性をできるだけ取り除くように工夫してあります。

(2) 放射性物質による内部被ばくの正当性（必要性）を論じること

医薬品の投与量は、通常、何段階もの過程を経てから最適投与量を決めます。最適とは最大の効果と最小の副作用とを意味します。診断用放射性医薬品の場合は、診断の効果（(3)に記載）と診断の際の副作用を評価することに該当しますが、ここでは、治験のための内部被ばくをどのようにとらえるかが最大の検討事項となりました*1。前記の“従来法”を当てはめ、何段階もの投与量を統計的に意味がある人数の被験者に対して試みるのが、本当に必要であるか？という疑問が常につきまとっていました。このガイドラインでは被験者に対する内部被ばくの正当性を第一に考え、臨床試験のデザインに倫理的観点を盛り込んだこと（5.の臨床

*1 認可された放射性医薬品による被ばくは医療被ばくの範疇に入り、正当化できるものとされている。

試験の項目、5.1.4.1や5.2.4.1にある用法・用量の項目を参照)は画期的配慮であると考えます。

(3) 診断という効果判定の統一性について

治療薬の効果判定にはかなりの時間を要します。一方、診断薬の場合は生検をして病理診断などを行うことで、比較的早い段階で評価を行うことができます。しかし、これは陽性判断の場合のみであり、陰性判断の場合は限りなく長い時間経過を必要とします*²。比較的短い期間で要求される“真のスタンダード”を何に求めるかは非常に重要です(4.2.4参照)。これに加え、画像所見のとらえ方についても一定の規準を必要とします。画像所見は対象としている放射性医薬品のほかに、使用する画像機器や画像を読む評価者に大きく左右されるからです。こうしたことから、このガイドラインでは4.の項目として“臨床評価方法”を最初に記載し、その基本的な考え方や有効性の意味を実際の臨床試験の前に十分理解するような工夫をしています。

前述のとおり、このガイドラインは従来の治療方法に1つの風穴を開けはしたものの、まだチャレンジを必要とする項目も残っています。その1つが“診断”という言葉の定義です。核

医学診断は従来の画像診断とは異なり、分子イメージング、すなわち、分子レベルの動態や機能を診る診断検査ですが、この定義は保険診療には組み込まれていません*³。このガイドラインでは2.の項目に臨床診断の意味を記載してありますが、これらの文面は医薬品の効能・効果、あるいは、適応項目として記載されているものとは必ずしも一致していません。CTやMRI等のほかの画像診断との差別化も含め、核医学診療における診断の定義を保険診療の枠組みの中にどのように取り込んでいくかは今後の大きな課題として残されているのです。

このガイドラインの作成は既に述べましたように、かなりの時間を要し、多くの方がその検討に関わった結果出来上がったものです。故日下部きよ子先生(東京女子医科大学名誉教授)は当初からこの作成に関わり、半ばライフワークの1つとしてこの作業に携わってこられました。厚生労働省の通知としてこのガイドラインを病床でご覧になることができたのは、不幸中の幸いだと思います。この記事の日下部先生の珠玉の成果の1つとしてここに捧げたいと思います。

(日本アイソトープ協会 専務理事)

*² 例えば、がんの診断の場合に画像での所見がないことが“がんでないこと=真陰性”なのか“がんであると診断できなかった=偽陰性”なのかの判定を即座に行うことは難しい。

*³ アメリカでは一部の nuclear medicine を核医学でなく、分子イメージング(molecular imaging)と呼ぶことで差別化している場合が多い。