

未承認放射性薬物の取扱いについて

- 未承認薬物を用いた医療技術の取扱いについて
- 医療機関内の未承認放射性薬物の法令上の整理

未承認の放射性薬物の取扱い

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。

- 未承認薬物を用いた医療技術の取扱いについて
- 医療機関内の未承認放射性薬物の法令上の整理

医療法における非密封放射性同位元素の分類（案）

○ 医療法による放射線防護の適用範囲となる（ヒトに対して適正に使用する体制が確保されている）放射性同位元素は、以下の通りに整理することとする。

放射性同位元素
(規則第24条第3号)

放射線を放出する同位元素若しくはその化合物又はこれらの含有物であって、放射線を放出する同位元素の下限数量及び濃度が省令別表を超えるもの

密封されていないもの

診療用放射性同位元素

次に掲げるもの（陽電子断層撮影装置による撮影に用いるものを除く）

承認を受けている医薬品

未承認のもの

治験に用いる薬物

RI法 → 医療法

下記に用いる未承認医薬品

- 臨床研究法で規定する特定臨床研究
- 再生医療等の安全性の確保に関する法律で規定する再生医療等
- 先進医療
- 患者申出療養

陽電子断層撮影診療用放射性同位元素

陽電子放射断層撮影装置による撮影に用いるものであって、次に掲げるもの

承認を受けている医薬品

未承認のもの

治験に用いる薬物

RI法 → 医療法

下記に用いる未承認医薬品

- 臨床研究法で規定する特定臨床研究
- 再生医療等の安全性の確保に関する法律で規定する再生医療等
- 先進医療
- 患者申出療養

診療用放射線照射装置

診療用放射線照射器具

放射性同位元素
装備診療機器

陽電子放射断層撮影による画像診断に用いられる薬物

密封されているもの

臨床研究法(平成29年法律第16号)の概要

臨床研究法の概要

臨床研究の実施の手續、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

臨床研究法の内容

1. 臨床研究の実施に関する手續

(1) 特定臨床研究(※)の実施に係る措置

① 以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報保護、記録の保存等を義務付け。

※ 特定臨床研究とは

- ・ 薬機法における未承認・適応外の医薬品等の臨床研究
- ・ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

② 特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。

③ 特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、①の実施基準等の遵守及び②の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

(2) 重篤な疾病等が発生した場合の報告

特定臨床研究を実施する者に対して、特定臨床研究に起因すると疑われる疾病等が発生した場合、認定臨床研究審査委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け。

(3) 実施基準違反に対する指導・監督

① 厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には特定臨床研究の停止等を命じることができる。

② 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合には、改善命令を経ることなく特定臨床研究の停止等を命じることができる。

2. 製薬企業等の講ずべき措置

① 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する際の契約の締結を義務付け。

② 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等(※詳細は厚生労働省令で規定)の公表を義務付け。

施行期日

平成30年4月1日

医療における規制の区分（参考）

医薬品等*の臨床研究		手術・手技の臨床研究	一般の医療
治験 (承認申請目的の医薬品等の臨床試験)	特定臨床研究		
	未承認・適応外の医薬品等の臨床研究	製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究	
基準遵守義務 (GCP省令)	基準遵守義務		基準遵守義務 (努力義務)
			一般の医療も含め、医薬品等以外の臨床研究等についての検討規定を臨床研究法に設ける

医薬品医療機器等法

臨床研究法

高難度新規医療技術及び未承認新規医薬品等を用いた医療の提供については、以下のとおりとする。

- ①各病院ごとに提供の適否等を判断する部門の設置
- ②当該部門を中心とした審査プロセスの遵守等を、
 - ・特定機能病院については承認要件として義務付け
 - ・その他の病院については努力義務

(平成28年6月10日省令公布、平成29年4月以降適用)

* 医薬品等：医薬品、医療機器、再生医療等製品をいう

再生医療等の安全性の確保等に関する法律の概要

趣 旨

再生医療等の迅速かつ安全な提供等を図るため、再生医療等を提供しようとする者が講ずべき措置を明らかにするとともに、特定細胞加工物の製造の許可等の制度等を定める。

内 容

1. 再生医療等の分類

再生医療等について、人の生命及び健康に与える影響の程度に応じ、「第1種再生医療等」「第2種再生医療等」「第3種再生医療等」に3分類して、それぞれ必要な手続を定める。

※ 分類は、細胞や投与方法等を総合的に勘案し、厚生労働省令で第1種：iPS細胞等、第2種：体性幹細胞等、第3種：体細胞等と規定。

2. 再生医療等の提供に係る手続

○ 第1種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

一定期間の実施制限期間を設け、その期間内に、厚生労働大臣が厚生科学審議会の意見を聴いて安全性等について確認。安全性等の基準に適合していないときは、計画の変更を命令。

○ 第2種再生医療等 提供計画について、特定認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

○ 第3種再生医療等 提供計画について、認定再生医療等委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出して実施。

※ 特定認定再生医療等委員会は、特に高度な審査能力と第三者性を有するもの。

※ 第1種再生医療等、第2種再生医療等を提供する医療機関については、一定の施設・人員要件を課す。

3. 適正な提供のための措置等

○ インフォームド・コンセント、個人情報保護のための措置等について定める。

○ 疾病等の発生は、厚生労働大臣へ報告。厚生労働大臣は、厚生科学審議会の意見を聴いて、必要な措置をとる。

○ 安全性確保等のため必要なときは、改善命令を実施。改善命令違反の場合は再生医療等の提供を制限。保健衛生上の危害の発生拡大防止のため必要なときは、再生医療等の提供の一時停止など応急措置を命令。

○ 厚生労働大臣は、定期的に再生医療等の実施状況について把握し、その概要について公表する。

4. 特定細胞加工物の製造の許可等

○ 特定細胞加工物の製造を許可制（医療機関等の場合には届出）とし、医療機関が特定細胞加工物の製造を委託する場合には、許可等を受けた者又は届出をした者に委託しなければならないこととする。

先進医療とは

- 未だ保険診療として認められていない医療技術について、一定の安全性、有効性等を個別に確認したものは、保険診療と保険外診療との併用を認め将来的な保険導入に向けた評価のための臨床試験を行うこととしています。
- 先進医療は先進医療Aと先進医療Bに分類されており、対象となる技術の概要は以下のとおりです。
 - ①先進医療A
 - ・未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術
 - ・未承認、適応外の体外診断薬の使用を伴う医療技術等であって当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - ②先進医療B
 - ・未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴う医療技術
 - ・未承認、適応外の医薬品、医療機器の使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの
- 医療機関から申請された個別の医療技術が先進医療として認められるためには、先進医療会議で安全性、有効性等の審査を受ける必要があり、実施する医療機関は厚生労働大臣への届出又は承認が必要となります。
- 医療機関からの申請から先進医療として承認されるまでの期間は概ね6ヶ月が必要ですが、評価の迅速化・効率化を図る目的で「最先端医療迅速評価制度」や「国家戦略特区における保険外併用療養の特例」が創設されました。これらの制度を使用することで、申請後から先進医療の実施まで概ね3ヶ月で可能となる場合があります。
- 先進医療部分を除く一般の診療と共通する部分については保険が適用されますが、先進医療部分は全額自己負担となります（研究費や企業からの薬剤提供等で一部充当される場合もあります）。ただし、負担額に関しても先進医療会議等で適正か否かについて審議されます。
- 平成30年5月1日現在で91種類の技術が認められ、厚生労働省のホームページに先進医療の各技術の概要および先進医療を実施している医療機関の一覧を公開しています。

患者申出療養制度とは

- 未承認薬等を迅速に保険外併用療養として使用したいという困難な病気と闘う患者さんの思いに応えるため、患者さんからの申出を起点とする新たな仕組みとして創設されました。将来的に保険適用につなげるためのデータ、科学的根拠を集積することを目的としています。
- 本制度は、国において安全性・有効性等を確認すること、保険収載に向けた実施計画の作成を臨床研究中核病院に求め、国において確認すること、及び実施状況等の報告を臨床研究中核病院に求めることとした上で、保険外併用療養費制度の中に位置付けるものです。
- 患者申出療養として実施されることが想定される医療の類型と、それに応じた対応は以下のとおりです。
 - ①既に実施されている先進医療の実施計画対象外の患者に対する医療
→ 前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成（先進医療の実施計画を変更する場合を含む。）を求め、国で審査（※）を行う。（※先進医療としての実施医療機関追加や実施計画変更につながる場合もありうる。）
 - ②先進医療としても患者申出療養としても実施されていない医療
→ 前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成を求め、国で審査を行う。
 - ③現在行われている治験の対象とならない患者に対する治験薬等の使用
→ 1) 人道的見地からの治験の実施につなげることを検討する。
2) 前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成を求め、国で審査を行う。
- 患者申出療養として定められた医療について、実施計画の対象外の患者から相談があった場合は、①既存の実施計画を変更することによって対応を求める場合と②新たな実施計画を作成することによって対応を求める場合があると考えられます。
- 例外的に臨床研究の形式で実施することが難しい場合にも、実施計画の作成を求めるとしてしています。（※実施計画の内容は、臨床研究として実施される場合と臨床研究の形式で実施することが難しい場合とで異なることとなります。）
- 費用については、未承認薬等（保険診療の対象外）の金額など、「患者申出療養に係る費用」は全額自己負担になります。「患者申出療養に係る費用」以外の、一般の診療と共通する部分（診察・検査・投薬・入院料等）については保険が適用されます。

国立保健医療科学院の「臨床研究情報ポータルサイト」で治験、先進医療を含む、各種臨床試験の情報を検索可能。
(<https://rctportal.niph.go.jp/>)

治験

該当試験なし

PMDA (医薬品医療機器総合機構)のHP上に、現在実施されている主たる治験情報が公開されている。
(<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0019.html>)

該当試験あり

実施企業 (注2) に参加可能かどうか確認

実施企業 (注2) に拡大治験の可否につき確認

拡大治験 (※) に参加

(※人道的見地から実施される治験)

治験に参加

先進医療

該当試験なし

厚生労働省のHP上に、現在実施されている先進医療の技術の概要及び実施可能施設を公開している。
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan.html>)

該当試験あり

実施医療施設に適格基準等から参加可能かどうか確認

実施医療施設に通院可能か否か

患者が希望する医療機関が協力医療機関として参加可能かどうか確認

先進医療の計画変更により対応可能かどうか確認

先進医療に参加

患者申出療養 (既に告示されている技術)

該当試験なし

厚生労働省のHP上に現在実施されている患者申出療養の技術の概要及び実施可能施設を公開している。
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/kanja/kikan.html>)

該当試験あり

実施医療施設に適格基準等から参加可能かどうか確認

実施医療施設に通院可能か否か

患者が希望する医療機関が協力医療機関として参加可能かどうか確認

患者申出療養の計画変更により対応可能かどうか確認

患者申出療養に参加 (既に告示されている技術)

それ以外の臨床研究

各医療機関および、近隣の医療機関で実施されている臨床研究につき可能な範囲で情報収集。

該当試験あり 該当試験なし

適格基準等から参加可能かどうか確認

臨床研究に参加

試験実施可能なエビデンス (欧米での承認等) があるか

医薬品等の入手が可能か

実施体制等の観点から実施可能か (*計画作成の実現可能性等を踏まえる)

既存の技術で対応

新たな患者申出療養として実施

(注1) 情報収集に関しては、かかりつけ医、特定機能病院、臨床研究中核病院のいずれの医療機関で実施してもよい。

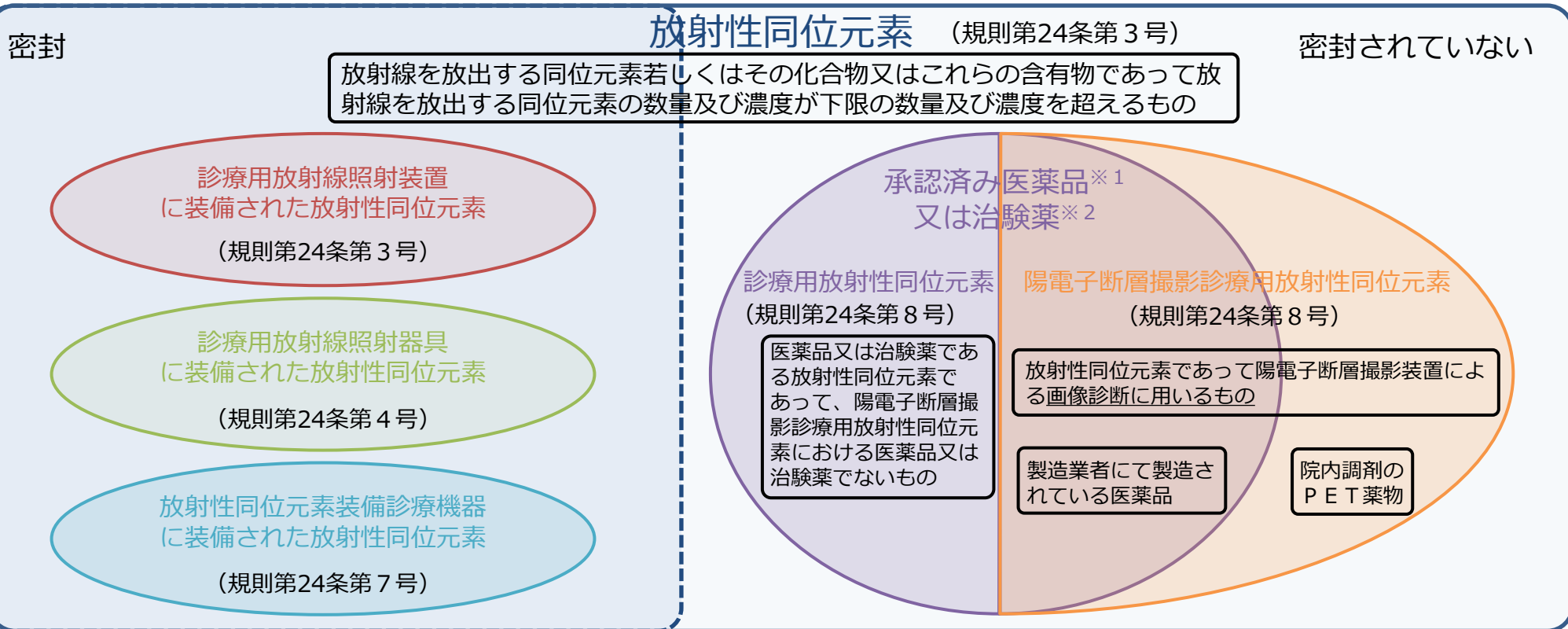
(注2) 医師主導治験の場合には実施医療機関 (または医師) に確認。主たる治験実施者の連絡先については下記リンクに公開されている。

(<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0017.html>)

參考資料

医療法における放射性同位元素の分類

- 放射性同位元素を規定する下限数量及び下限濃度は、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（昭和32年法律第167号、以下「R I 法」という。）と同じ値を用いている。
- 密封されていない放射性同位元素のうち、医療法の規制範囲となっている物は、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2つである。



※1 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35年法律第145号）第2条第1項に規定する医薬品のうち、同法第14条第1項又は第19条の2第1項の承認を受けているもの

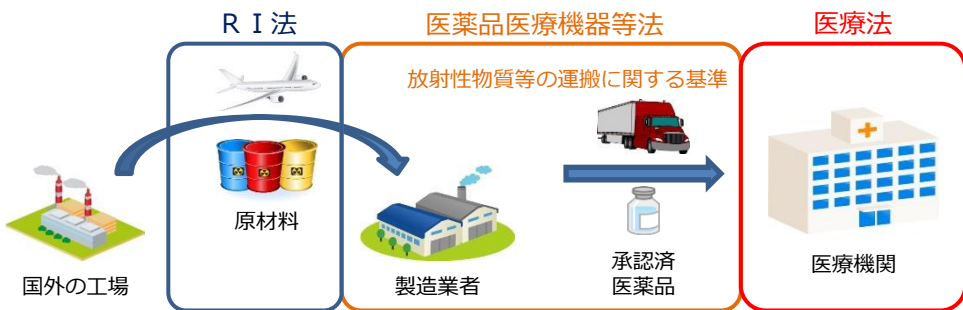
※2 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第2条第17項に規定する治験の対象とされる薬物

承認済放射性医薬品、治験薬及びPET検査薬の取扱

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

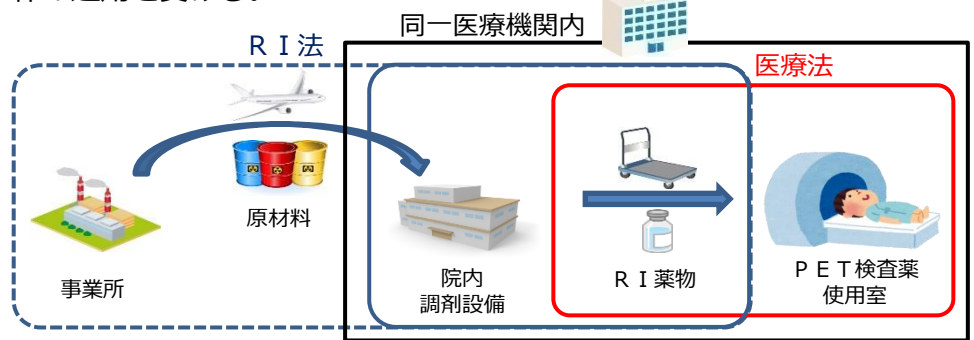
承認済み医薬品

承認済み医薬品は、原材料はR I法※4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※5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。



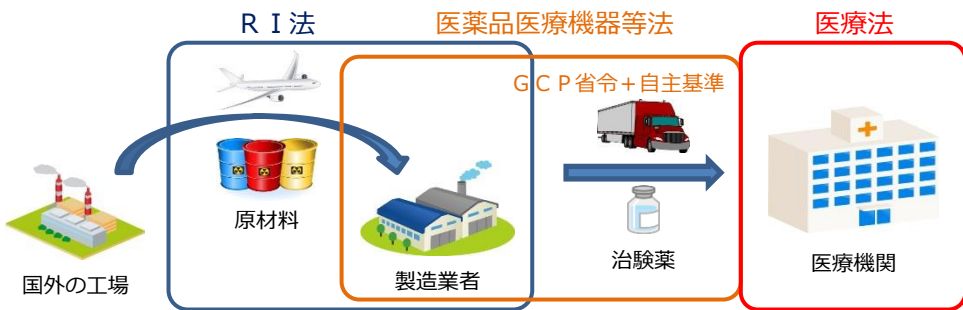
PET検査薬

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。



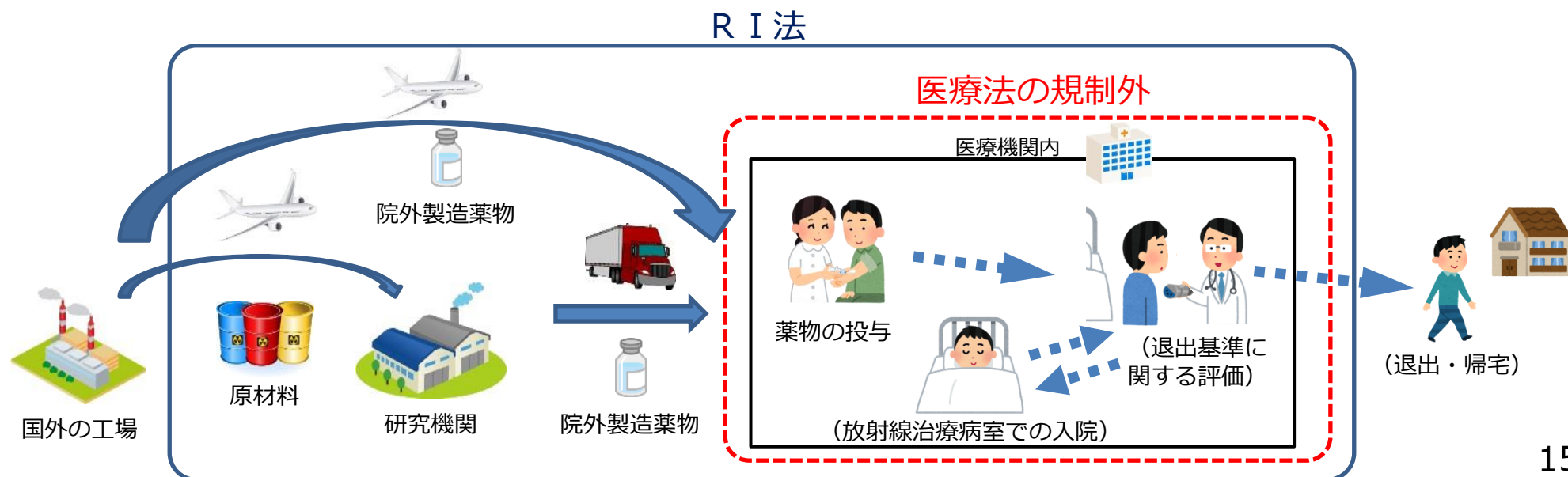
治験薬

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、G C P省令※6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。



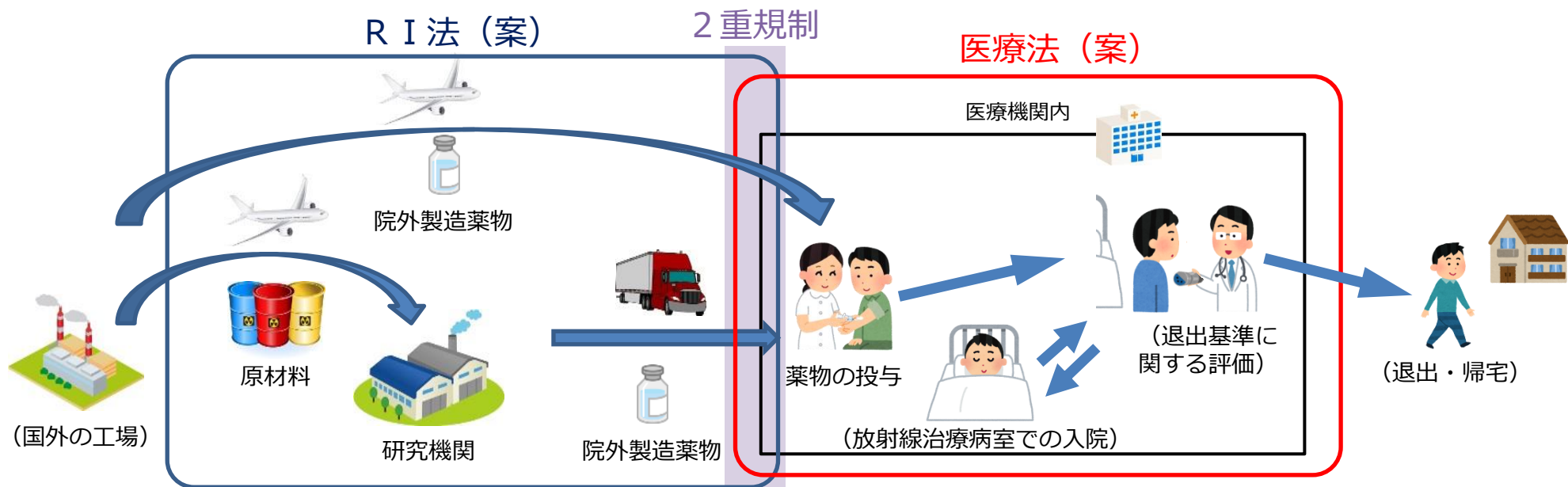
- ※1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第2条第1項に規定する医薬品のうち、同法第14条第1項又は第19条の2第1項の承認を受けているもの
- ※2 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）第2条第17項に規定する治験の対象とされる薬物
- ※3 放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令第一条第四号の薬物を指定する告示（平成17年文部科学省告示第140号）により指定される、医療法施行規則（昭和23年厚生省令第50号）第24条第8号に規定する陽電子断層撮影診療用放射性同位元素（治療又は診断のために医療を受ける者に対し投与される薬物であって、当該治療又は診断を行う病院又は診療所において調剤されるものに限る。）
- ※4 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（昭和32年法律第167号）
- ※5 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35年法律第145号）
- ※6 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）

- 医療法の規制下となる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には、未承認の放射性薬物は含まれていない。
- R I 法施行令では、他法令の規制下にある物を適用除外としているため、未承認の放射性薬物は除外されず、R I 法で管理される。
- R I 法は、ヒトに対して放射性同位元素を投与することを前提としている法ではなく、放射性同位元素により治療を受けている者が規定されないため、その退出のための基準を定めることができない。
- R I 法における管理区域外での放射性同位元素の取扱いは下限数量 (^{131}I であるならば 10 kBq) 以下、管理区域外への持ち出しについては表面汚染密度が α 核種で4 Bq/cm²以下、 β 核種以外で40 Bq/cm²以下である必要があり、患者の退出基準としては非現実的である。



未承認の放射性薬物を医療法で取扱う際の留意点

- 医療機関における医療被ばく及び公衆被ばくの防護及び低減のための方策は、当該医療機関に存する放射性同位元素の種類等により異なるが、医薬品としての承認の有無等で異なるわけではないため、未承認薬物についても適正に管理する必要がある。
- 放射性医薬品を投与された患者は、当該患者家族等の医療被ばく（線量拘束値：5 mSv／1行為）及び公衆被ばく（線量限度：1 mSv／年）を担保することで、放射線診療従事者等が安全性を確保しつつ患者を放射線治療病室等から退出させており、未承認薬物についても同様に対応する必要がある。
- **未承認薬物が目的外の用途（動物実験等、ヒトに用いる以外の使用）で用いられないことを担保する必要がある。**



まとめ

- 未承認の放射性薬物は、承認済み医薬品や治験薬と異なり、研究機関等で製造された後から医療機関まで R I 法で規制される。
- 異なる法令での管理は、新規の放射性医薬品の開発の妨げとなっているとの指摘がある。

方針

- 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思わ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してはどうか。

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
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