

治験・臨床研究における 放射線利用の安全確保の課題

放射性免疫療法の放射線防護

山口 一郎

T02-11

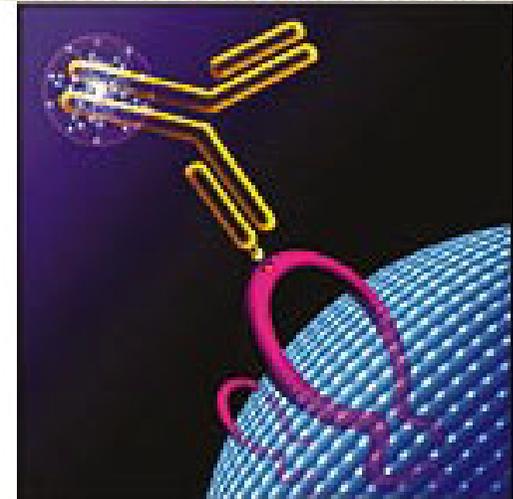
February 19, 2002

U.S. Food and Drug Administration

FDA Talk Paper

FDA APPROVES FIRST RADIOPHARMACEUTICAL PRODUCT TO TREAT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

FDA today approved a novel treatment regime for one type of non-Hodgkins Lymphoma (NHL) that for the first time includes a monoclonal antibody that is combined with a radioactive chemical. It is approved for patients who have not responded to standard chemotherapy treatments or to the use of Rituxan alone.



The monoclonal antibody Ibritumomab targets the CD20 antigen

FDA: U. S. Food and Drug Administration

CD20

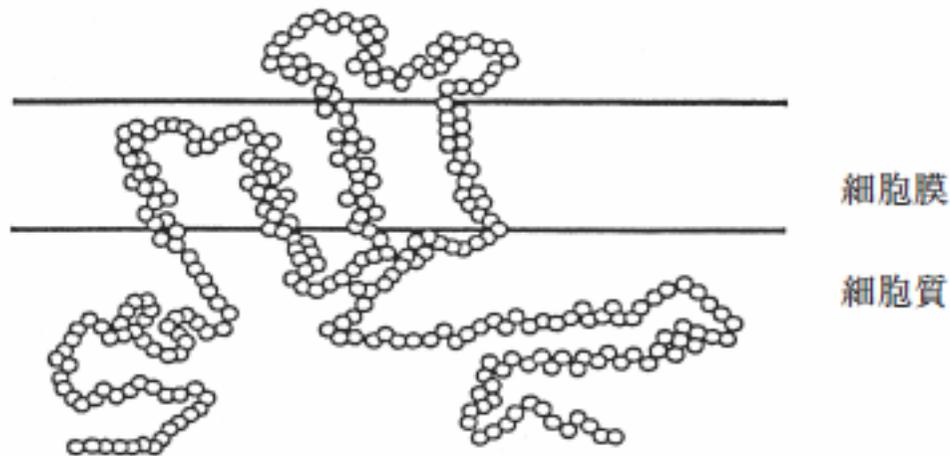


図1 CD20 抗原

CD20の機能は
B細胞の活性化と細胞回転の進行
に關与するCaチャンネルと想像
B細胞の活性化でCD20の発現は増
加し、リン酸化。信号伝達複合体を
構成していると推定

- CD20抗原は、B細胞表面に存在、成熟B細胞、B細胞性リンパ腫の大部分、慢性リンパ性白血病細胞で発現
- 造血器系細胞以外には全く発現が認められていない

Rituximabの作用機序

抗体治療は繰り返し投与が必要
 抗原認識部位(可変部領域) マウス由来
 定常部領域がヒト由来

想定されている作用機序
 細胞内刺激伝達によるApoptosis
 抗体依存性細胞傷害
 補体結合性細胞障害

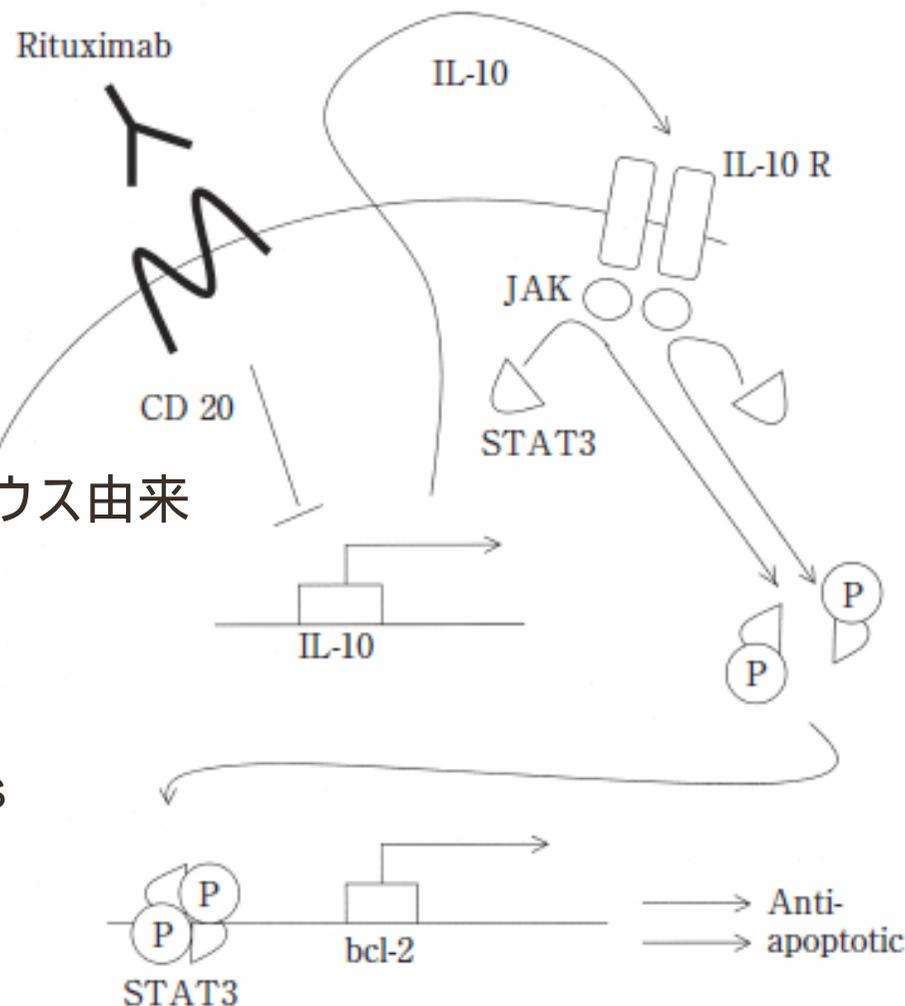


図2 抗 CD20 抗体が bcl-2 遺伝子を抑制する機序 (仮説) Rituximab は IL-10, STAT3, bcl-2 の発現 loop を抑えることにより apoptotic に働く.

Ibritumomab Tiuxetan

- マウス型抗CD20抗体に放射性物質Y-90を抱合させた放射性免疫療法薬(米国での商品名:ゼバリン)
- わが国でも、悪性リンパ腫の治療薬として、希少疾病用医薬品に指定され、臨床第1相試験はすでに終了
- 2004年8月より、臨床第2相試験が開始
- 東北大学、群馬大学、国立がんセンター東・中央病院、慶應義塾大学、東海大学、金沢大学、愛知県がんセンター、京都府立医科大学にて、再発または難治性の低悪性度リンパ腫の患者を対象に臨床試験を実施

Ibritumomab Tiuxetanの現状

- 臨床第2相試験は、患者登録が終了し経過観察中
- 登録が終了すると、承認まで薬剤は使用できない
- ゼバリンは、治験以外での薬剤の供給が難しく、放射線の管理などでも医療機関での対策が必要で、承認までの使用はきわめて困難
- 日本でのベキサール(I-131)の patente を有するグラクソ・スミスクライン社は患者に米国の病院を紹介
- 患者連絡会は韓国の医療機関にも支援を求めている

Ibritumomab Tiuxetanの見通し

- 平成17年10月30日に開催された厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議において、既に、米国の臨床試験において高い有効性が示されていることから、Ibritumomab Tiuxetanについて「早期に承認申請されることが望ましい」とされた
- 平成18年度に新薬承認申請が予定

これまでの指摘課題

- 放射性医薬品の治験が日本では実施困難
- 製薬会社は、放射性医薬品の治験について、志願者被ばくのため、障防法上できないと判断していたとされる
- 文部科学省は、適切な使用であれば放射性被験薬の投与を受けた患者を規制対象としないと従来から対応していたとされる。しかし、この対応は明文化されていなかった

医療分野における規制の整理

放射線障害防止法による放射性同位元素としての規制
薬事法, 医療法による放射性医薬品等としての規制

放射性医薬品の原料又は材料

(薬事法の製造所へ搬入後)

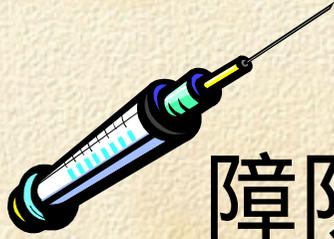
医療機関における治験薬

(放射性医薬品の開発・一般の薬品の開発のための標識)

その他病院等で人に投与されるもの

(院内製剤)





障防法の規制対象外の非密封RI

- 薬事法に規定する医薬品及びその原料又は材料であつて製造所に存するもの
- 病院等において行われる薬事法に規定する治験の対象とされる薬物
- PET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

RIを使った治験の必要性

- 種差や個人差などを考慮し、薬効や副作用の差異を予知し、有効かつ安全な医薬品を開発したり利用するには、ヒトでの試験は不可欠
- 倫理上の問題をクリアーした上でRI標識薬物を用いたヒトADME試験を行うことが求められている



PETを用いた薬効評価例

- 放医研 重粒子医科学センター画像医学部は、陽電子放射断層撮像(PET)を用いて、新しい抗うつ薬(LY248686)の適切な用法・用量の設定に参考となるデータを得るための治験を既に実施
- この治験は塩野義製薬株式会社からの受託で株式会社エクサムの治験コーディネーター支援により実施された



出典:放医研

臨床研究における放射線利用の課題

- RIを使わない臨床試験でも抗がん剤などでは、エンドポイントを腫瘍サイズとして、放射線を用いた画像診断を利用
- 画像診断で評価する研究には照射条件を指定しているものがある
- 倫理委員会で審査はされているが、審査における放射線防護の一般的なガイドラインは検索した範囲では見つからない



イブリツモマブ チウキセタ ンの放射線防護

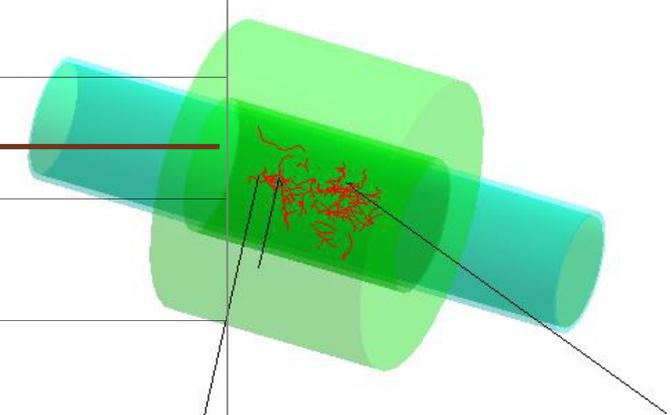
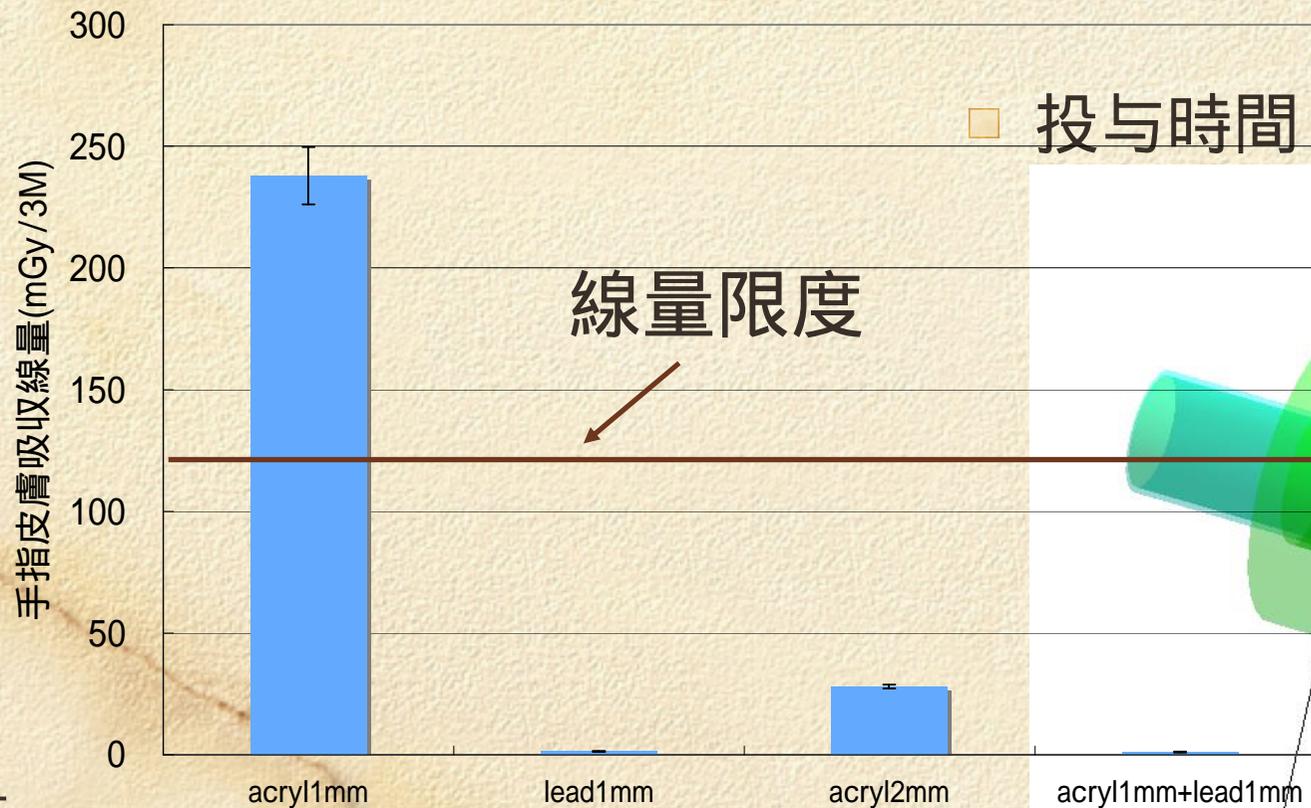
- Y-90の静脈内投与時の従事者の線量
- 血液内科医の外部被ばく線量
- 汚染したY-90を誤って経口摂取した場合の内部被ばく
- Y-90の環境放出による公衆被ばく
- 投与時のY-90の皮下漏洩
- Y-90: $E_{max}=2.3\text{MeV}$, $T_{1/2}=64\text{h}$

Y-90の静脈内投与時の従事者の手指の線量

投与量 1.7GBq

患者数 1人/週

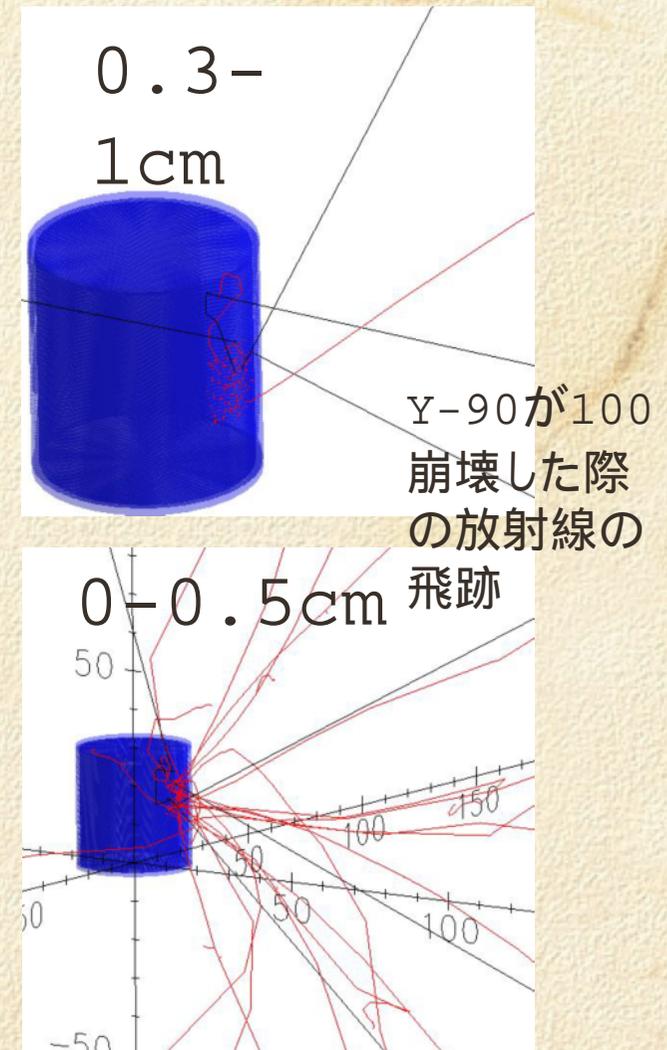
投与時間 30秒



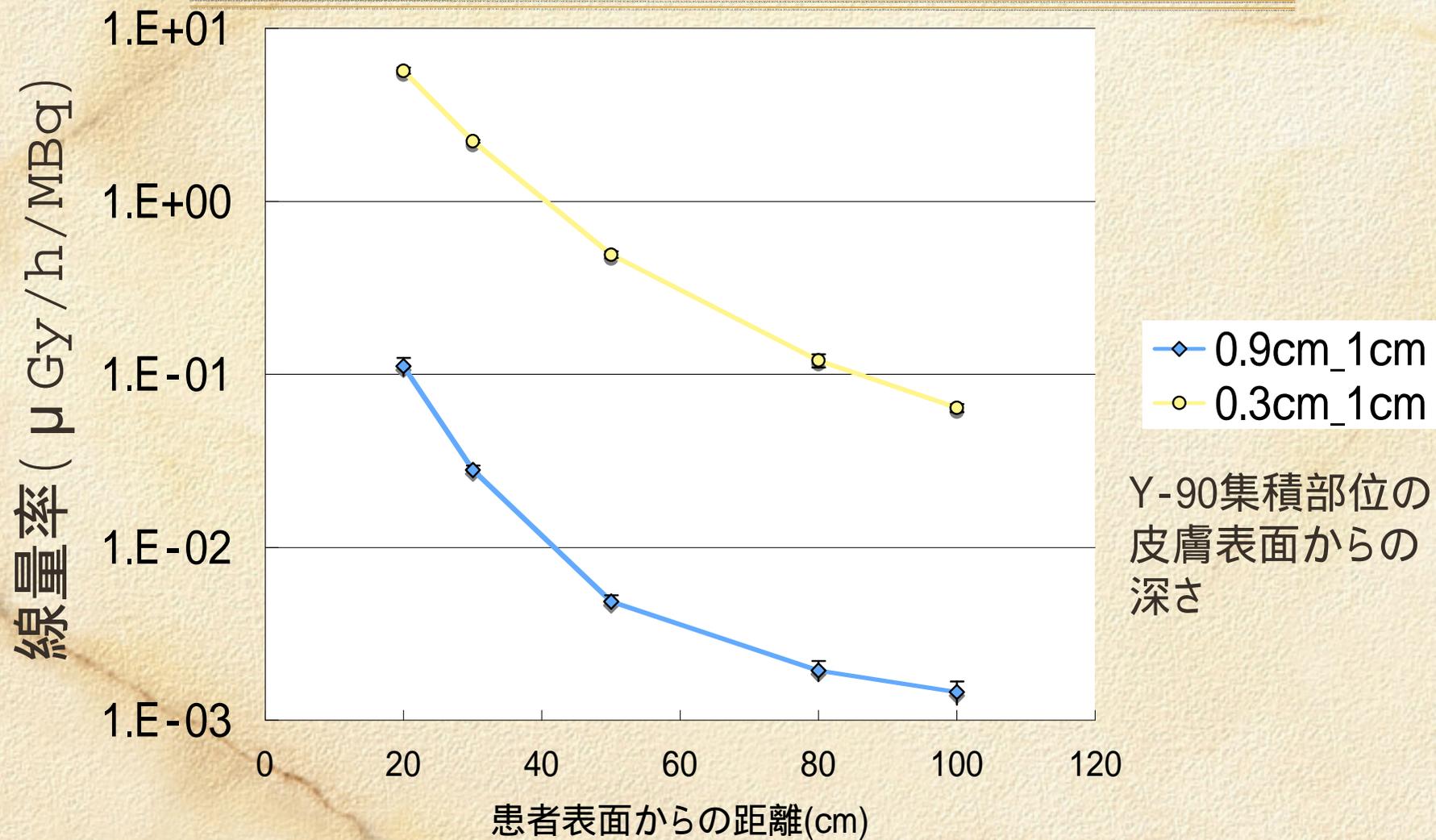
投与後の患者を診察する 血液内科医の手指の線量

□ 各腫瘍部位への集積: 5MBq

Y-90が存在する深さ(皮膚表面から)	5分間の診察での医師の手指皮膚吸収線量(mGy)
0.3-1cm	0.3
0cm	22



患者周囲の線量率



汚染したY-90を誤って経口摂取した場合の内部被ばく (Sv/Bq)

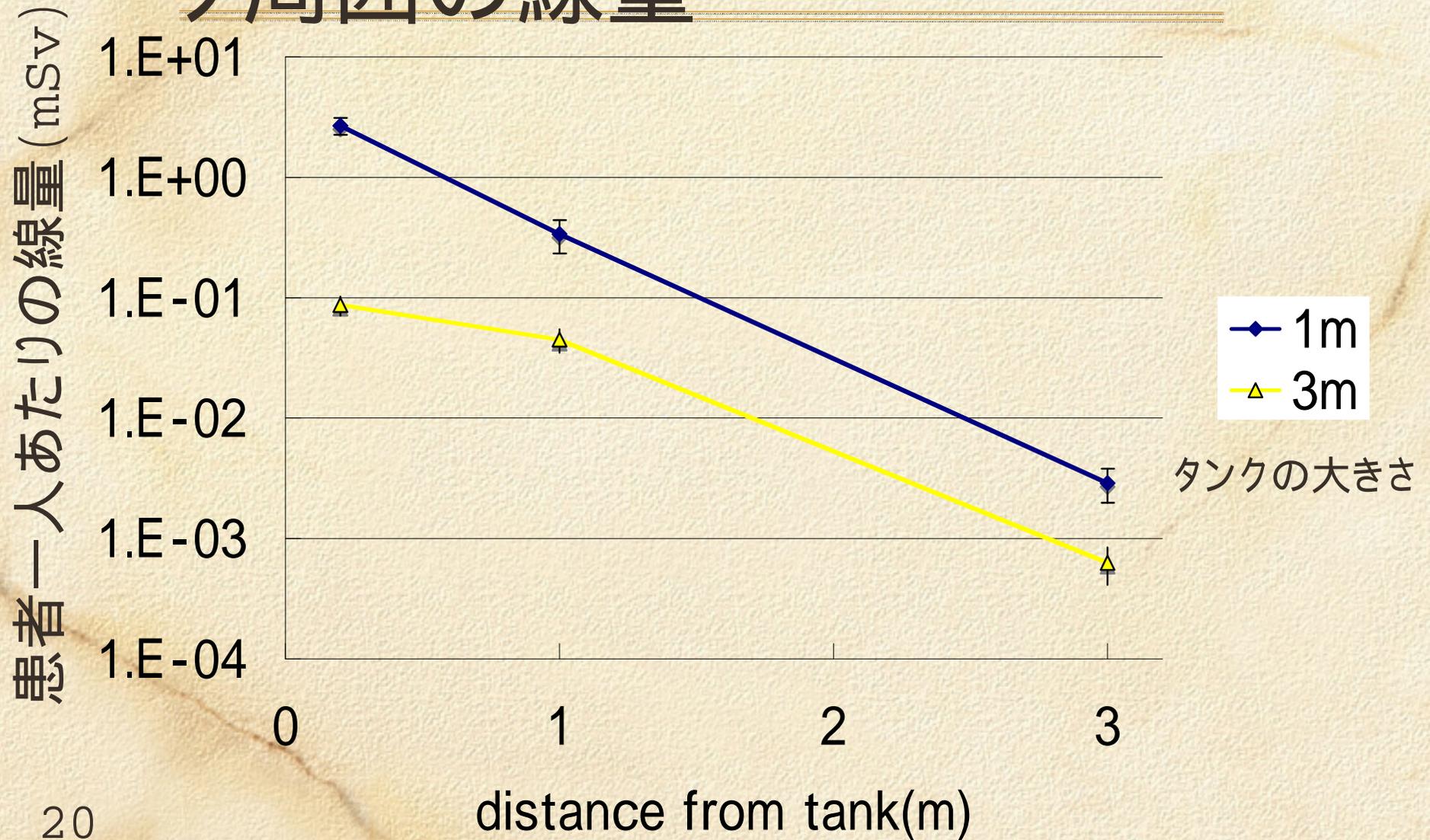
	3 か月 (両性)	5 歳 (両性)	10 歳 (両性)	作業者 (男)
食道	1.7E-12	4.5E-14	2.7E-14	1.3E-14
胃壁	1.7E-08	3.6E-09	2.0E-09	1.1E-09
小腸壁	3.6E-08	9.6E-09	5.7E-09	2.6E-09
大腸上部	1.9E-07	5.1E-08	3.1E-08	1.4E-08
大腸下部	4.3E-07	1.2E-07	6.9E-08	3.2E-08
精巣	1.7E-12	4.5E-14	2.7E-14	1.3E-14
子宮	1.7E-12	4.6E-14	2.7E-14	

- 5歳児が投与量の1/1,000を誤った摂取した場合でも消化管の預託等価線量は120mSv程度に過ぎない。
- 日本原子力研究開発機構: 内部被ばく線量推計コードINDESを用いて計

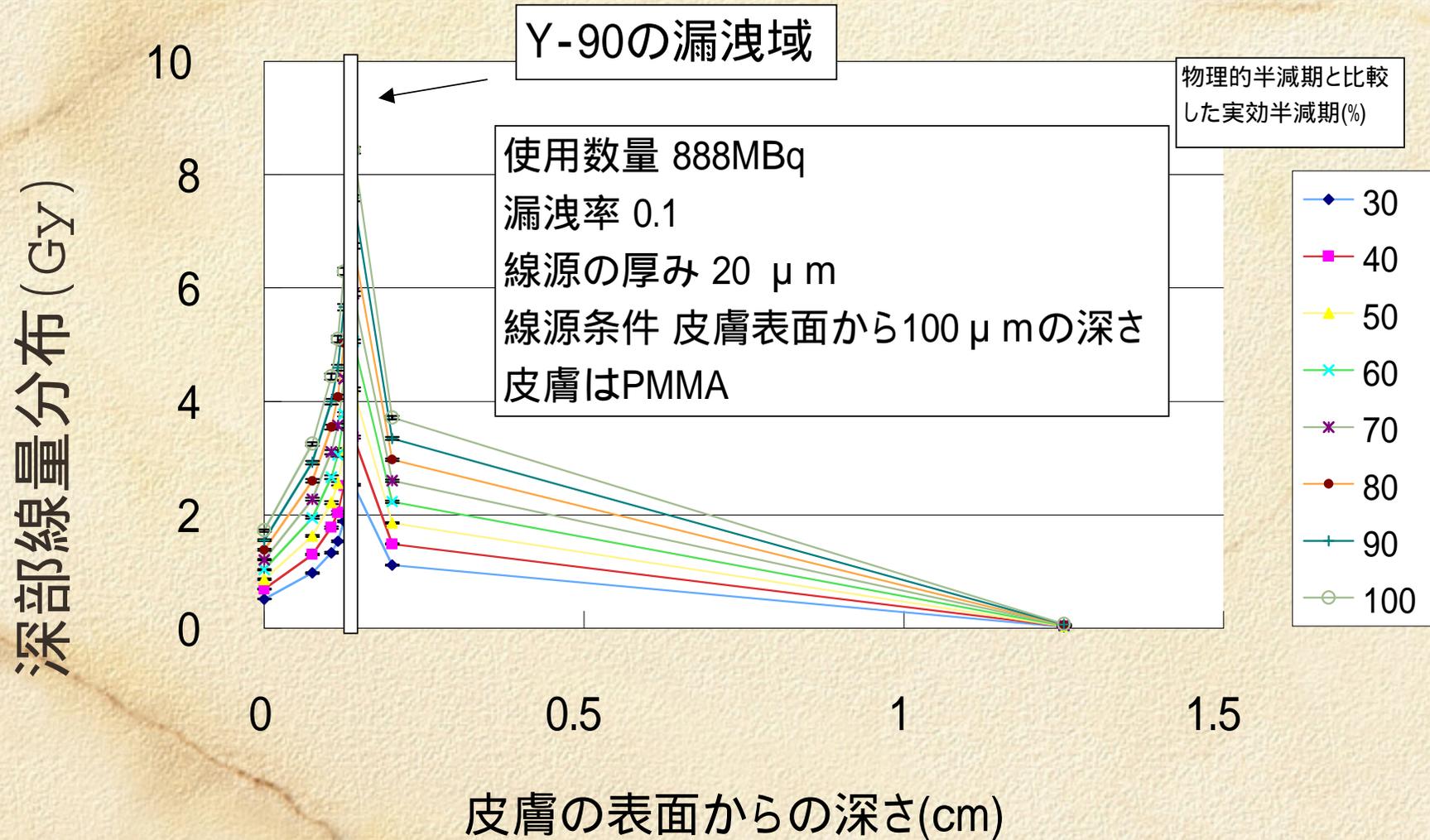
環境に放出されたY-90による公衆被ばく安全側推計

項目	計算量	単位
大阪圏のB細胞悪性リンパ腫の人口	200	人
患者1人あたりの投与量	1480	MBq
淀川水系の年間平均流量	4.1	Tl
河川中のY-90濃度	0.08	Bq/l
公衆1人の1年あたりのY-90摂取量	60.0	Bq/年
Y-90の経口摂取による実効線量係数	2.7E-06	mSv/Bq
公衆1人あたりの年間内部被ばく線量	1.6E-01	μ Sv/年

Y-90が捕捉された汚泥タンク周囲の線量



Y-90が投与時に皮下に漏洩した場合の吸収線量深部分布



日本アイソトープ協会医学薬学部会 アイソトープ内用療法専門委員会

平成18年3月20日～

- 委員長：遠藤啓吾(群馬大学)
- 委員：江口研二(東海大)、小椋美知則(名古屋第二赤十字病院)、絹谷清剛(金沢大)、日下部きよ子(東京女子医大)、久保敦司(慶應大)、成田浩人(慈恵医大病院)、細野眞(近畿大学)、山下孝(癌研有明病院)、山口一郎(科学院)池渕秀治(日本アイソトープ協会)、中村吉秀(日本アイソトープ協会)