

は十分な検討と問題点への対応が必要となる。

このため、放射性標識体に関わる規制や、安全性確保のための注意事項等についても本ガイダンスに記載することで、この種の技術の円滑な活用を促すことを期待したい。

# I マイクロドーズ臨床試験

## 1. 基本的考え方

### 1.1 定義・適用範囲

「マイクロドーズ臨床試験」とは、被験物質を、*in vitro* および *in vivo* で得られたデータから薬理作用を発現すると計算される投与量の 1/100 未満、かつ、 $100 \mu\text{g}/\text{human}$  以下の用量で単回投与する臨床試験である（注 1.1-1）。

本指針は、主として低分子化合物についてのマイクロドーズ臨床試験について扱う。本指針は生物学的製剤に適用できる場合もあるが、生物製剤及び分子設計上生物学的製剤に近い作用を持つ可能性がある低分子化合物（いわゆる分子標的薬、*molecular targeting drug*）の安全性については、別途ケース・バイ・ケースの考察が必要であり、本指針を機械的に適用してはならない。

注 1.1-1：“単回投与”には、複数の化合物を同時に投与する場合を含む。また、同一化合物または複数の化合物を 24 時間以内に経時的にずらして投与する場合を含む。いずれの場合も、合計投与量が「マイクロドーズ」の定義を超えないことが前提である。同じ薬理作用を有する複数の化合物を投与する場合には、相加計算により求められる薬理作用発現投与量の 1/100 未満、かつ合計投与量が  $100 \mu\text{g}/\text{human}$  を超えてはならない。

### 1.2 目的

マイクロドーズ臨床試験の目的は、医薬品臨床開発初期において薬物動態面からの開発候補化合物スクリーニングを行うことである。この他に、ヒト特異的代謝物の早期発見や、分子イメージング技術によって候補化合物の体内における局在や受容体占有率に関する情報を得ることなどを目的とする。

### 1.3 測定方法

以下のような測定方法がある。

- 放射性元素  $^{14}\text{C}$  で標識した被験物質を被験者に投与、AMS（Accelerator Mass Spectrometry：加速器質量分析法）を用いて血漿中（あるいは尿中、糞中）の薬物濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物の薬物動態学的情報（AUC、 $T_{1/2}$ 、 $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、分布容積、初回通過効果、生物学的利用率、尿糞中排泄率等）を得る。

- 放射性元素で標識しない被験物質を被験者に投与、高感度の LC/MS/MS により測定、未変化体や代謝物の薬物動態学的情報（同上）を得る。
- 被験物質を  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$  等のポジトロン核種で標識し、PET（Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法）を用いて測定することで、血中、尿中濃度のみならず、被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。

## 2. 実施の要件とされる非臨床安全性試験

マイクロドーズ臨床試験の実施のために必要最小限の要件となる非臨床安全性試験としては、単回投与毒性試験<sup>16</sup>を終了していなければならない（注 2-1）。

この単回投与毒性試験においては、適切な動物種 1 種または 2 種の動物を用いる（注 2-2）。また、少なくとも 1 種は雌雄の動物を用いる。投与経路は臨床予定経路とする。経口投与は原則として強制経口投与とし、原則として投与前の一定時間動物を絶食させる。これらの試験においては、候補化合物が実験動物に最小限の毒性を発現する用量を確立するか、または当該マイクロドーズ臨床試験の投与量に対する適切な安全域（margin of safety）を確立する必要がある。安全域の確立のためには、当該マイクロドーズ臨床試験の投与量に対して、静脈内投与ではその 100 倍以上、経口投与ではその 1000 倍以上の候補化合物の投与が実験動物に毒性を生じないことを示す必要がある（注 2-3）。観察期間は 2 週間とし、毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性を、用量と時間との関連で観察、記録する。観察期間終了時に剖検を行う。剖検で肉眼的に異常が認められた器官は必要に応じて病理組織学的検査を行う（注 2-4）。

薬剤の性質によっては、局所刺激性試験、細胞毒性試験が必要な場合がある。その他、個別の判断に応じて必要と考えられる場合は、例えば毒性兆候の観察時に、適切な安全性薬理学的な検査項目を加えるなど、適切な非臨床試験あるいは検査項目を追加することが望ましい。

これらの非臨床安全性試験は GLP 適用試験とする。実施された非臨床安全性試験の結果は、当該治験の実施を正当化するものでなければならない。

注 2-1：単回投与毒性試験のデザインとしては、下記の他に、EU または米国の "extended single dose toxicity study" の様式でデザインしても良い。なお、in vivo の薬効薬理試験において、毒性学の専門家の協力により、信頼性にも配慮した適切な毒性学的評価が実施された場合は、必ずしも別途単回投与毒性試験を実施しなくても良いと考えられる。この場合には、薬効薬理試験に

<sup>16</sup> 現行の「医薬品毒性試験法ガイドライン」（厚生労働省、医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について、別添、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、平成 12 年 12 月 27 日医薬審第 1834 号。）の単回投与毒性試験の項に記載された要件は、マイクロドーズ臨床試験の根拠となる単回投与毒性試験には適用されない。

における毒性学的評価は GLP 適用とし、本ガイダンスに示すのと同水準で安全性を担保しうる事が前提である。ただし、やむを得ない事情で GLP を厳密に適用出来なかった部分があればその理由と内容を記録し、その GLP 不適用が試験の信頼性に及ぼす影響の評価を含め最終報告書に記載する。この考え方は、薬効薬理試験と毒性試験を共通で行う場合に限らず、毒性試験を単独で行う場合にも適用しうる。

注 2-2：適切な理由付けができる場合は 1 種でよい。

注 2-3：単なる安全域の確立よりも、最小限の毒性発現用量の確立及びそれらの毒性の性質に関する情報のほうが有用であると考えられる。

注 2-4：マイクロドーズ臨床試験の用量設定には、単回投与後の病理組織学的検査データの代わりに、別途行った適切な投与期間の反復投与毒性試験における病理組織検査の成績を利用してもよい。

### 3. 用量設定の方法

「マイクロドーズ」の用量は、薬理効果発現予測投与量を計算し、これの 1/100 未満の用量と 100  $\mu$ g のいずれか小さいほうと定められ、複数の化合物を投与する場合も相加計算に基づきこれと同じ考えに従って求められた投与量とされる。実際の投与計画における用量は、これを超えない範囲でケース・バイ・ケースで設定される。

薬理効果発現予測投与量の計算方法として、以下に代表的な 2 つの方法を示す。

- 1) 経験的な方法: 動物での薬理効果発現投与量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの臨床用量を推定する方法である (注 3-1)。
- 2) ファーマコキネティクス情報を用いる方法: 薬効発現の機構によっても異なるが、最大血中濃度(C<sub>max</sub>)あるいは、血中濃度時間曲線下面積(AUC)を基準にする方法である (注 3-2)。

なお、薬剤の種類によっては、安全域を設定することにより、または、毒性発現量からマイクロドーズ臨床試験の投与量を検討する必要があるかもしれない (注 3-3)

注 3-1：体表面積換算する方法は、FDA の初回投与量設定法のガイダンス<sup>17</sup>に採用されている方法であり、さらに、Exploratory IND Studies の薬理学的影響の研究に関しても、初回投与量はラットの NOAEL の体表面積換算した用量の 1/50 としている。また、EMA の拡張型単回毒性

---

<sup>17</sup> U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 21 July 2005.

試験の limit dose の動物からヒトへの allometric scaling にも採用されている。これらのことから、現在、体表面積換算による方法が臨床用量を推定する方法として採用されているものと考えられる。しかし、本予測方法はあくまでも経験則であり、精度の高い予測法とは言い難い。有効血漿中濃度がヒト組織や細胞を用いた in vitro あるいは動物を用いた in vivo のデータを基に予測可能であれば、精度の高い方法として、以下の注 3-2 の方法が推奨される。

注 3-2：ここでは、Cmax を基準にする方法について解説する。まず、適切な動物での薬効発現用量における最大血中濃度(Cmax)を求める。動物とヒトの血漿タンパク結合の種差を補正し、ヒトで薬効の発現する Cmax (ヒト推定 Cmax) を推定する (この方法では、血漿タンパクと結合してない遊離型の Cmax が同じところで、動物でもヒトでも薬効が発現すると仮定している)。さらに、動物の分布容積と、動物、ヒトでの血漿タンパク結合情報からヒトにおける分布容積(Vd)を推定する。最後に、ヒト推定 Cmax と Vd の積から、ヒトでの薬効用量を計算する。Cmax でなく、AUC を薬効の基準として用いる場合にも同様に考え、動物で薬効が得られた際の遊離型の AUC と同じ遊離型の AUC をヒトでも示すと予想される投与量を臨床推定用量とする。

注 3-3：「2. 実施の要件とされる非臨床安全性試験」の項を参照のこと。

#### 4. 放射性標識体による被験者内部被曝の安全性保証

放射性標識体による被験者の内部被曝は、AMS の場合に用いる  $^{14}\text{C}$  については、自然界に存在する放射能による被曝を超えない範囲のレベルで試験を実施しうることが知られており、WHO や ICRP の勧告<sup>18</sup>に照らしても、規制の対象外の水準である (注 4-1)。

PET の場合には、 $^{11}\text{C}$  その他のポジトロン核種を用いる。この場合、個別の治験計画について、被曝量の安全性を評価すべきである。投与量に応じた内部被曝量が既に得られている数値から容易に推定できない場合には、実験動物の内部被曝データからヒトにおける内部被曝量を推定し、そのような線量の被曝のもたらしうるリスクの性質、リスクの発生率について評価する。

内部被曝量の推定、評価にあたっては、以下二つの側面から行う。

- 1) ヒト内部被曝量推定のための実験動物を用いた体内分布試験の標準化 (動物種・例数・投与量等) (注 4-2)
- 2) 実験動物の内部被曝データからヒト内部被曝線量推定法の設定 (用いる核種に対応

---

<sup>18</sup> ICRP Publication 68. Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers : Replacement of ICRP Publication 61. *Annals of the ICRP*1994 ; 24(4) : 1-83. (日本アイソトープ協会, ICRP 翻訳検討委員会, 訳. ICRP Publication 68. 作業者による放射性核種の摂取についての線量係数. 丸善 1996. )

### する内部被曝量推定計算および安全係数) (注 4-3)

注 4-1: 日本では、ヒトに  $^{14}\text{C}$  標識化合物を投与した研究は多数あるが、 $^{14}\text{C}$  標識化合物投与の経験がない。 $^{14}\text{C}$  標識医薬品候補化合物のヒトにおける内部被曝線量評価においては、化合物ごとの詳細な体内動態の解析 (主に動物実験) および精度の高い線量予測 (動物からヒトへ) が必要である。一方、今までの研究から、高感度の定量分析装置である AMS を用いる場合には、ヒトに投与する R I 量も  $500\text{ nCi}$  以下 ( $18.5\text{KBq}$ ) で十分目的を達するといえる。ICRP の体内動態モデルでは、作業者と公衆への  $^{14}\text{C}$  標識有機化合物による内部被曝に対して、同一のモデル (体内の全組織に急速にかつ均一に分布し、半減期 40 日で消失) が提唱されている。ICRP は、 $1\text{Bq}$  の  $^{14}\text{C}$  標識有機化合物を経口摂取したときの実効線量 (Sv)、すなわち、線量係数 (Sv/Bq) として、作業者および公衆成人に対し  $5.8\text{E}-10(580\text{ }\mu\text{Sv/MBq})$  という値を設定している<sup>18, 19</sup>。仮にすべての  $^{14}\text{C}$  標識医薬品候補品がこれに従うとして、(医薬品は体内に不均一に分布し、各臓器・組織から、半減期 4 日以内くらいで消失するが)、ヒトに  $500\text{nCi}$  投与した場合の線量係数は、 $10.7\text{ }\mu\text{Sv/18.5KBq}$  ( $500\text{ nCi}$ ) と計算される。これに 100 倍の安全係数をかけても、一般公衆の年間被曝線量限度の  $1\text{mSv}$  と同じレベルである。このことから、 $^{14}\text{C}$  標識有機化合物を  $500\text{ nCi}$  以下投与した場合の被曝線量は自然界から受ける年間被曝線量よりも遥かに低く、現実問題として健康影響は無いと考えられる。

なお、 $^{14}\text{C}$  標識有機化合物をヒトに投与し、内部被曝線量が何  $\mu\text{Sv}$  以下と記載されている文献はいくつかあるが、計算根拠の記載はない<sup>20</sup>。

注 4-2: 放射性標識化合物をヒトに投与した際の内部被曝量推定のために、特に  $^{14}\text{C}$  標識化合物については欧米では有色ラットに臨床投与経路にて投与後、経時的に各臓器・組織中放射能濃度を測定している。この動物体内分布試験に関する標準的方法に関するガイドラインは存在しないが、動物実験に基づいた評価は臨床応用に必須であり、典型的なものとしては、以下のような方法がある。

①まず 1 時点 1 匹の動物を用いて薬物投与後 10 時点ぐらいの時点で安楽死後凍結 (投与後 3 日あるいは 7 日など、長時間の時点を含める)、全身の薄切片を作成して X 線フィルムやイメージングプレートで放射能の分布画像データを取得し、定性的に放射能濃度の高い臓器・組織を特定する。特に長期間残留する傾向のある臓器・組織を確認することは重要となる。

②前述の方法で放射能濃度を定量的に測定すべき臓器・組織を選定し、今度は 1 時点 3~5 匹の動物を用い、前述の定性的体内分布評価法と同じプロトコールに従って標識化合物を投与、安楽死後解剖し、各臓器・組織中放射能濃度を測定する。

<sup>19</sup>武田 洋.  $^{14}\text{C}$  標識化合物による内部被ばく. 第 18 回日本薬物動態学会年会・講演要旨集. pp. 156-157, 2003.

<sup>20</sup>栗原紀夫. APDD 放射線内部被曝評価委員会の考え. APDD キックオフシンポジウム講演要旨集. pp. 59-61, 2007.

解剖して臓器・組織を摘出する代わりに全身切片を用いた分布画像データを定量化して放射能濃度を測定する方法を採用してもよい。PET 核種での標識化合物の場合には PET 測定そのものを実施することにより、動物における体内分布データを上に記載した方法よりも容易に得ることが可能である。

いずれの方法でも良いが、方法論、用いる動物種、投与量、時点数、動物例数にある程度の標準的な考え方を示す必要があると思われる。

注 4-3：実験動物の体内分布データを用いて、適切な計算式に基づいて動物での内部被曝量を求め、ある安全係数を乗ずることにより、放射性標識化合物のある投与量を投与した時のヒトにおける内部被曝線量を計算することが可能である。当然、計算方法は核種によって異なるべきである。これらの計算については欧米ではすでに実施されており、国際的にも認められた方法がある。我が国においても PET 核種についてはヒトに適用する目的で実際に計算が行われている。<sup>14</sup>C についても放射線内部被曝量推定の専門家に諮って適切な計算方法を採用する必要があるであろう。実験動物とヒトでは薬物動態に種差があることから、薬物動態学的手法により種差を補完するような改良をこの計算方法に加えても良いが、現時点ではヒト内部被曝量推定に関しては国際的に認められた方法の選択について専門家に一任せざるを得ないと考えられる。<sup>14</sup>C と PET 核種、いずれの核種で標識した化合物を用いる場合でも、以上のような動物内部被曝データからヒト内部被曝量を外挿する手順を踏む必要があると考えられる。

## 5. 治験薬の品質および安全性の保証

### 5.1 基本的考え方 (注 5.1-1)

マイクロドーズ臨床試験においては、使用する薬剤はごく微量であり、その後の検証的段階の臨床開発や市場販売を想定した品質保証は必要ではない (注 5.1-2)。また、測定する方法により、品質保証の方法も様々であるため、従来のように治験薬 GMP を画一的に適用することは困難である (注 5.1-3)。このため、以下の考え方を基本として、治験薬 GMP を柔軟に運用すべきである。

- 放射性標識体を使用する場合には、非標識体 (候補化合物) の品質保証をもって、治験薬の品質保証とする。ただし、多くの場合、放射性標識体の合成法は非標識体 (候補化合物) の合成法と異なる (注 5.1-4)。それゆえ、事前にコールド体を用いた放射性標識体の合成法を検討する際に、未知の不純物の有無や不純物プロファイルには注意を払い、非標識体と同等の高い品質を確保できることを確認する必要がある。
- 安全性試験にて安全性が保証されたロットと同じロットの原薬をマイクロドーズ臨床試験に用いることが求められる。この場合に、安全性の保証は非標識体 (候補化合物) でのみ可能であり、<sup>14</sup>C 標識体やポジロン核種標識体そのも

の安全性試験は行い難いことから、放射性標識体の安全性保証は品質保証に委ねざるを得ない。

- ⑤ 放射性標識体を使用する場合も使用しない場合も、試験の目的にみあった治験薬の品質保証を、1回きりの製造・1回きりの投与における安定性・安全性を保証しうるベリフィケーション（適正確認）（注 5.1-5）として行えば十分である。
- それぞれの施設において実施する試験の種類に応じた標準業務手順書を作成し、製造責任体制、記録の作成・保管体制を明確にする。
- いずれの場合にも、被験者に投与される最終製剤の品質保証によって安全性を確保する。
- 試験終了後には、製造物を適切に廃棄し、必要に応じて保管する。特に法令上の放射性物質を取り扱う場合には法令に従った廃棄が必要である。

注 5.1-1：ここに示す基本的考え方の多くの部分は、早期探索的臨床試験Ⅱ型、および場合によっては通常の第Ⅰ相試験においても適用しうると考えられる。このため、ここに示す基本的考え方は、今後の治験薬 GMP の全般的な見直しに応じて、記載内容を再検討した上、マイクロドーズ臨床試験以外の臨床試験にも共通する項目とされる可能性がある。

注 5.1-2：従来の治験薬の品質保証に関する規制上の文書は、GCP 省令<sup>14</sup>第 17 条第 1 項（企業主導）に対応する通知<sup>15</sup>または同省令第 26 条の 3（医師主導）に対応する通知<sup>16</sup>に記載される治験薬 GMP（薬発第 480 号）<sup>13</sup>である。この治験薬 GMP をマイクロドーズ臨床試験にそのまま適用することは困難であり、また必要ではないため、本指針における「5. 治験薬の品質および安全性の保証」に示される考え方をもって、治験薬 GMP に換わる品質保証の基準とみなすものとする。

注 5.1-3：FDA では 2004 年に GMP について“risk-based approach”とするコンセプトを報告書にまとめ<sup>21</sup>、リスクの高低に応じた厳格さを求める考え方を 21 世紀のあり方として提示し、現在の ICH の品質部門の議論の基盤としている。また、2006 年にはガイダンス案<sup>22</sup>では第Ⅰ相段階の GMP の柔軟な対応のあり方を具体的に示したが、異論も提示され最終化されないままになっている。EU の 2005 年のガイドライン<sup>23</sup>では、臨床試験中には GMP 基準の全てが適用さ

---

<sup>21</sup> U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Pharmaceutical CGMPs for 21<sup>st</sup> Century—A risk-based approach: Final report. September 2004.

<sup>22</sup> U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry: INDs—Approaches to complying with CGMP during phase 1.(Draft Guidance) Jan 2006

<sup>23</sup> European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal

れるものではなく、開発段階に応じた管理が求められ、製造方法に関する知識が増大するのに応じて製造・検査方法も柔軟なものであるべきとしている（19.10, 19.11）。

注 5.1-4：ポジトロン核種標識体の自動合成装置を使用する場合、非標識体と同一の合成法・製造工程で実施することは極めて困難である。出発物質である CO<sub>2</sub> や CH<sub>4</sub> が極めて微量で、全体が閉鎖系になっていることが多いため、これらを用いて同一条件で Cold 化合物をバリデートすることはほとんど不可能である。品質保証は CH<sub>3</sub>I のような Cold 中間体を用いて製造した Cold 化合物について確認試験や純度試験をする程度である。

注 5.1-5：「ベリフィケーション」は、「バリデーション」との対比で明確化すべき概念である。「バリデーション」は、製造設備、人員、ロットが変わっても、常に同じ品質の製造物が一定の収率で安定して得られるようにするための施策であり、これによって、ロットを通じて、そして初期から後期への開発段階を通して、同じ品質のものが常に得られるとみなされる。事前（製造前の製造法構築）の検証と事後の検証（実際にできた製品の品質確認）からなる仕組みである。

事前の検証とは、設定された製造法でどのような品質の製品が得られるか確認し、安定した品質で目的物が得られるためのキーポイントを明確にすることである。加えて、ロットを通じて正しく品質を確認できる分析法確立も必要となる。

事後の検証とは、製造した製品が設定どおりの品質であることを確認すること、言い換えれば、使用目的に合った品質であることを確認することである。分析方法も、妥当と考えられるものであればよく、ロットを通じての整合性をもって品質を出せるほどの能力が無くともよい。

「ベリフィケーション」とは、この事後の検証を行うことであり、またその手法を指す。なお、その手法や判断方法は、探索的臨床試験の種類、手法により異なるため、個別の判断が重要となる。

## 5.2 測定方法ごとの留意点

マイクロドーズ臨床試験における測定方法によって、品質保証体制が最終製剤に影響しうる度合いも異なる。測定方法ごとに、以下のような点に留意する。

- LC/MS/MS で測定する場合、非標識体を微量、被験者に投与する。投与される非標識体は、試験の目的にみあった品質保証を行う。
- AMS で測定する場合に用いる放射性同位元素は<sup>14</sup>C である。通常、<sup>14</sup>C の投与量は、10<sup>-18</sup> g 以下と非常に微量であり、標識体としての<sup>14</sup>C を非標識体で希釈し投与が行われる。このため、標識体原薬（drug substance）に治験薬 GMP を現行通り適用することは不可能であり、またその必要もない。従って、標識

体原薬については、試験の目的にみあった品質保証をベリフィケーションとして行うのみとする。また IV 投与の場合、非標識体と $^{14}\text{C}$  標識体原薬の混合プロセスは製剤化工程と同様に、細菌等の混入等を回避する、品質保証が必要である。

- PET で測定する場合に用いる放射性同位元素は、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$  その他のポジトロン（陽電子）放出核種である。ポジトロン核種標識前駆体の品質保証は、純度の確認を行い、最も重要なことは最終製剤の品質である。そのためには、以下を確実にする。

- 1) 確立した合成法・製造工程で最終製剤について3ロット試験を実施し、その品質を確認する。
- 2)  $\text{CH}_3\text{I}$  のような非標識中間体を用いて目的化合物を合成し、NMR や MS を用いてそれが目的化合物であることを確認する。
- 3) LC や LC/MS 等を用いて保持時間が標識化合物のそれと一致することを確認する。

なお、短半減期であるため、最終製剤で実施できる品質検査の項目や内容は限定されが、製剤の安全性を確保するためには、特に以下の点に留意する。

- 1) 可能な限りヒト投与前の品質検査を実施する。
- 2) エンドトキシン等の不純物の混入が無いようにする。
- 3) 細菌試験などの生物学的検査は、事前の検証で十分なベリフィケーション（適正確認）を行う。
- 4) 最終製剤に混入する可能性のある試薬や分離精製法など、重要な製法変更を行った場合には、再度安全性に関する試験を実施する。
- 5) 自動合成装置の製造ラインを閉鎖系にしたり、製剤化の際の無菌保証が保てる操作・機構が施されていれば、被験者の安全は確保されるので、特に施設の構造設備基準を設けない。（注 5.2-1）。

注 5.2-1：保険診療で用いられている PET 製剤である FDG の品質保証にあたっては、日本核医学会や日本アイソトープ協会が定めた基準<sup>24,25</sup>、がある。これより以前に作成され、現在も研究

---

<sup>24</sup> 日本核医学会. 院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン. 核医学 2001 ; 38 : 131-37.

<sup>25</sup> 日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会. サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認めた放射性薬剤の基準 (2001 年改定版). *RADIOISOTOPES* 2001 ; 50(5) : 190-204.

用に使われている基準<sup>26</sup>もある。これらはいずれも成熟薬剤に関する努力目標で、全く新規の薬剤に関しては様々に条件が異なる場合もあるので、一般化して義務化することには慎重であるべきと考えられる。

### 5.3 治験薬の交付

製薬企業主導の治験においては、治験依頼者は治験薬を直接実施医療機関に交付しなければならない（GCP 省令第 17 条第 2 項）。しかし、放射性標識体を用いる際、標識体の製造を治験依頼者の内部で行う場合には問題は生じないが、外部の事業者に行わせる場合、また、実施医療機関において行わせる場合がある。その場合の考え方は、以下のものである。なお、この場合における放射性同位元素取扱いに関する考え方は「6. 放射性同位元素の授受・運搬・保管・廃棄」に、被験者の健康被害補償と関連した考え方は「7.4 被験者の補償」に記される。

- 外部の事業者へ委託して、標識体の製造を行わせ、その事業者へ実施医療機関への交付を行わせる場合には、治験依頼者と委託先の事業者との間の契約において、委託先事業者による製造及び交付と関連して発生した被験者の健康被害及び治験の信頼性保証と関わる問題に関する責任の範囲を明確化しておく。
- 治験依頼者が、被験者に投与される最終製剤よりも前の段階の原薬を実施医療機関に交付し、実施医療機関内で被験者に投与する最終製剤が製造される場合には、治験依頼者は、実施医療機関内における品質保証体制が上記 4.3 に照らして十分であることを確認する。製造方法によっては、治験依頼者が医療機関における最終製剤の製造まで責任を負うことを医療機関との契約において明確化すべき場合もありうるが、個別の治験計画に応じて相互に協議し契約を締結すべきである。

## 6. 放射性同位元素の授受・運搬・保管・廃棄

### 6.1 適用法令

マイクロドーズ臨床試験では放射性同位元素で標識した化合物が利用される。一定の量と濃度以上の放射性同位元素は、「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」（放射線障害防止法）により取り扱いが規制され、使用許可を受けた施設において放射線取扱主任者の監督のもとに他施設からの受け入れ、使用、保管および廃棄が

---

<sup>26</sup>日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会、サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針。

RADIOISOTOPES 1999 ; 48(12) : i-xxvi.

義務付けられている。一方、マイクロドーズ臨床試験で取り扱う放射性同位元素の場合、短半減期のために急速に放射能が減衰してしまう場合や取り扱う放射エネルギーが極めて微量である場合がほとんどであるため、柔軟な対応が求められる。

## 6.2 AMS 用核種（主として $^{14}\text{C}$ ）

AMS 測定の対象となる  $^{14}\text{C}$  は長半減期核種であり（半減期：5730 年）、一定の長期間の保管によっても実質上放射能は減衰しない。従って、放射エネルギーによって法令上の放射性同位元素としての取り扱いが決まる（ $^{14}\text{C}$  では総量が 10MBq よりも多くかつ比放射能が 10Bq/mg よりも高い場合は法令上の放射性同位元素として規制される。総量が 10MBq 以下あるいは比放射能が 10Bq/mg 以下のいずれかの場合またはその両方の場合には、放射線障害防止法による規制対象外、すなわち法令上の放射性同位元素として扱う必要はなくなる。）。法令上の放射性同位元素としての  $^{14}\text{C}$  標識化合物を取り扱う場合は、 $^{14}\text{C}$  標識化合物合成施設、マイクロドーズ臨床試験実施施設、AMS 測定施設いずれの施設も許可施設である必要があり、標識化合物の授受、運搬、保管および廃棄のすべてが放射線障害防止法により規制され、記録作成とその保存、その他の管理が義務付けられる。

一方、AMS で測定するレベルの  $^{14}\text{C}$  放射エネルギーはほぼ例外なく規制対象ではない量で十分であり（注 6.2-1）、標識化合物の委託合成施設は別としても、通常ではマイクロドーズ臨床試験実施施設や AMS 測定施設は許可施設ではない。また、 $^{14}\text{C}$  標識化合物の合成は、その専門性故にマイクロドーズ臨床試験実施施設とは別の許可施設で行われる。このような場合、以下に記載した手順によって許可施設から非許可施設への  $^{14}\text{C}$  標識化合物の移送と放射性同位元素としての取り扱いが合法的に行われると考えられる。

- $^{14}\text{C}$  標識化合物の合成： 標識化合物委託合成施設や製薬企業などの許可施設において法令上の放射性同位元素として合成される。
- $^{14}\text{C}$  標識化合物の運搬： 法令上の放射性同位元素の許可施設（標識化合物委託合成施設）から非許可施設への直接の運搬は禁止されている。また、一旦法規制下に入った放射性同位元素は規制免除レベル以下の量であっても法規制下の許可施設の範疇から除外することはできない。このため、 $^{14}\text{C}$  標識化合物を一旦日本アイソトープ協会あるいは放射性同位元素販売業者に法令上の放射性同位元素として移送し、その一部を分取してマイクロドーズ臨床試験実施施設に規制免除レベル以下の、法令上の放射性同位元素ではない物質として販売する（注 6.2-2）。マイクロドーズ臨床試験実施施設は許可施設ではないものの、当該  $^{14}\text{C}$  標識化合物の受け入れにより、施設内に存在する  $^{14}\text{C}$  放射エネルギーの量が常に規制免除レベルを超えないよう管理していく必要がある（授受と廃棄等の記録が必要とされると考えられる）。この管理に関しては放射線障害防止法により

義務付けられるものではないが、一時的にでも規制免除レベルを超えると違法所持として法規制対象となるため注意が必要である。

- 非許可施設における  $^{14}\text{C}$  標識化合物の取り扱い：非許可施設に移送された規制免除レベル以下の  $^{14}\text{C}$  標識化合物は法令上の放射性同位元素とは見なされない。従って、その使用や保管に関して規制を受けることはないが、使用後の廃棄物については通常の医療廃棄物と同様に廃棄する（注 6.2-3）。
- 非許可施設から別の非許可施設への規制免除レベル以下の  $^{14}\text{C}$  標識化合物の移送：例えばマイクロドーズ臨床試験実施施設から AMS 測定施設への試料移送など、非許可施設間で規制免除レベル以下の  $^{14}\text{C}$  標識化合物を含む試料を移送する場合、すでに法令上の放射性同位元素ではないために放射線障害防止法の規制対象外である。ただし、前述のごとく各施設は常に施設内に存在する総放射線量が規制免除レベル以下であるよう管理することが求められる。

注 6.2-1：規制対象となる量の  $^{14}\text{C}$  標識化合物を用いる場合には、現状では放射線障害防止法に従った取扱いのもとで実施するという点で問題はない。ただし、より合理的に実施するためには、「6.3 PET 用核種」の項目で述べるような、医療法・薬事法の枠内での取り扱いを今後検討する余地がある。

注 6.2-2：現状では規制免除レベル以下であっても、許可施設から放射性同位元素を非許可施設に移送することは認められておらず、放射性同位元素販売業者からの移送のみが認められている。しかし、この取り扱いには矛盾も存在し、今後の検討が待たれる。「5.2 治験薬の交付」にも記したように、治験として実施する場合には治験薬としての法令または契約に従った授受がなされることから、日本アイソトープ協会や販売業者を介在させる必要はないと考えられる。

注 6.2-3：規制免除レベル以下の放射性同位元素については、放射線障害防止法に従って廃棄する必要はない。この場合に、固体廃棄物や感染性廃棄物など、「廃棄物の処理及び清掃に関する法律」および関連法令に定める産業廃棄物に対する規制が適用される場合には、これによる規制を受け、これが適用されない廃棄物については規制を受けない、という点は通常の医療廃棄物と同様である。

### 6.3 PET 用核種（陽電子放出核種： $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ ）

PET を実施する場合には、陽電子放出核種が極めて短半減期の核種（ $^{11}\text{C}$ : 20 分、 $^{18}\text{F}$ : 110 分、 $^{13}\text{N}$ : 10 分、 $^{15}\text{O}$ : 2 分）であるという特性上、投与直前に許可施設内においてサイクロトロンを用いた陽電子放出核種の製造および放射性標識化合物の製造が不可避である（これらのプロセスは放射線障害防止法により規制される）。このため多くの

場合には、他施設からの放射性標識化合物の搬入は困難であり、また当該施設内での保管も想定されない。このため、当該施設における製造、使用、廃棄が原則となる。

なお、製造所と臨床投与する医療施設が半減期からみて使用に適う距離であり、双方が許可施設である場合には、施設間での授受も可能である。これらの場合も想定して、以下に取扱いについて記す。

- PET 用標識体の合成・授受：単一の許可事業体で合成・使用される場合も、異なる事業体で合成・使用される場合も、いずれの事業体も許可使用施設であることが前提となり、合成・授受については法令に従った取扱いが必要となる（注 6.3-1）。
- PET 用標識体の廃棄：平成 17 年の放射線障害防止法の改正により、放射線を放出すること自体が診断や治療の目的に不可欠とされる医薬品あるいはその治験薬については放射線障害防止法の対象外となり、医療法により規制されることとなった（いわゆる放射性医薬品やその治験薬）。したがって、これらの薬物由来の廃棄物は一定期間、施設内で保管することにより放射能の減衰を行ったものは医療廃棄物として取り扱われている。これに倣い、いわゆる放射性医薬品の範疇に属さない治験薬あるいは化合物を PET 核種で標識した場合にも、同様の取扱いができるものとされた。このため、産生される廃棄物については医療廃棄物としての取扱いとなる（注 6.3-2）。

注 6.3-1：この場合に、「6.2 AMS 用核種」の注 1 に記したのと同様の趣旨で、治験薬の管理・交付についての GCP 省令による規定と、放射線障害防止法に定められる授受に伴う規定が、同じ作業を重複して行わせる結果とならないよう、今後法令の整理が必要であると考えられる。

注 6.3-2：放射性医薬品等の範疇に属さない PET 核種標識化合物の廃棄については、平成 16 年 3 月 25 日の放射線規制室長事務連絡により、一定期間保管後に一般物としての廃棄対応が可能となっている。ただし、1 日最大使用数量が一定量を超える場合、他の核種も使用している場合など、この考え方が適用できない場合もあり、これらについて、今後マイクロドーズ臨床試験の実施を促進する上での問題点があるとすれば、検討したい。

## 7. 臨床試験の実施体制

### 7.1 実施体制および審査体制

治験実施医療機関、治験責任医師、その他の職員が当該治験を適切に実施しうるものでなければならないことは、GCP 省令第 35 条（実施医療機関の要件）に定められている。

当該医療機関における治験審査委員会において、従来の治験で用いられることの少な

い測定機器や、用量設定、内部被曝量の設定、その他マイクロドーズ臨床試験に特有の専門的知識が不足していると実施医療機関の長が認める場合には、以下の手段により専門知識を補うことができる。

- 治験審査委員会に、委員以外の専門家の出席を求め、その協力を得る（第 28 条第 1 項運用通知）。
- 外部の治験審査委員会に、特定の専門的事項の一部又は全ての調査審議を行わせる（第 27 条）。

## 7.2 被験者の選定および適格基準

被験者の選定および適格基準の設定にあたっては、以下の点に留意する。

- 通常の治験と同様であるが、他の治験との重複参加を避け、適切な休薬期間が置かれるよう、適格基準を設ける。
- 妊娠可能女性、妊婦、小児、疾患を持つ者等、これらの集団に特有の情報、候補化合物の選択に重要である場合には、これらの集団が将来得られる可能性のある利益と当該被験者の危険性を比較考量した上、被験者集団としての選定の正当性を確保すべきである。または、適格基準から除外しないよう留意すべき場合もある（注 7.2-1）。なお、同意能力のない者については、GCP 省令第 7 条第 2 項（企業主導）、第 15 条の 4 第 2 項（医師主導）による以下の条件を十分に吟味する必要がある。
  - ・ 同意能力のある被験者では目的が達成されない
  - ・ 予見しうる危険性が低く、被験者の福祉に対する悪影響が最小限である
    - ・ 治験責任医師又は治験分担医師が、特に綿密な観察を行い、不当な苦痛を受けていると見受けられた場合には治験を中止する
  - ・ これらを治験審査委員会で審議しその記録を承認文書に残す

注 7.2-1：これらの集団についての薬物動態を知ることが必要である場合、また、卵巣、精巣、眼球、疾患をもつ臓器などへの分布をみるものが試験の目的として重要である場合には、薬物の影響および被曝の影響の双方について、例えば、安全係数を大きくとる、前提とする非臨床試験の項目を追加する、臨床試験実施前・後の検査項目を吟味する、妊娠検査・避妊等の管理体制を厳格にする、等、必要に応じて措置を講じる。特に被曝の影響については海外の規制状況を参考にすべき場合があるかもしれない。いずれの場合にも、投与量と被曝量の設定の際に十分に検討した計画について、治験審査委員会で十分に審議すべきである。

## 7.3 被験者の同意

同意取得の際の説明文書においては、以下の点に留意する。

- 候補化合物の選定が目的である場合には、これを明確に説明する。

- 薬物の投与量はきわめて微量であり、そのため、動物実験等のデータは通常の臨床試験の場合より少ないことを説明する。
- 標識化合物を投与する場合、放射性物質による危険性が、1) 日常生活レベルを超えない 2) 健康診断や日常的に受ける検査と同等またはそれ以下 3) これを僅かに超える程度 など、わかりやすい言葉で説明する。
- 化合物そのもののリスクが小さいことが、治験参加に伴う他のリスクを見過ごすことにならないようにする。

#### 7.4 被験者に対する補償

治験により生じた健康被害に対する補償については、現在ある治験の保険が利用可能である。保険以外の措置による補償も GCP 省令上認められるが、健康被害があった場合に結果として被験者が補償されることが重要である。

マイクロドーズ臨床試験は、薬理作用を発現させないことを前提にデザインされた投与量によるものであるため、候補化合物の薬理作用によって健康被害が発生する確率は極めて低い。一方、標識体を合成する過程での異物混入、標識体による内部被曝によるリスクが特に懸念される場合には、これらによるリスクを予測した上、補償のあり方を検討しておくべきである。

特に、「5.3 治験薬の交付」に記すように、以下に示すように最終製剤の製造を治験依頼者または自ら治験を実施する者において行わず外部の事業者に行わせる場合には、責任の範囲を契約において明確化しておく必要がある。いずれの場合にも、結果的に健康被害を受けた被験者が適切に補償されるようにする責任は治験依頼者または自ら治験を実施する者が負う。外部事業者に委託することによって、補償が低減することがあってはならない（注 7.4-1）。

- 治験依頼者または自ら治験を実施する者が外部の事業者に委託して、標識体の製造を行わせ、その事業者が治験実施医療機関へ届けさせた場合に、製造または配送と関連して発生した健康被害。
- 治験依頼者が、原薬を実施医療機関に交付し、実施医療機関内で被験者に投与する最終製剤が製造される場合に、実施医療機関内における製造と関連して発生した健康被害。

注 7.4-1：標識体製造を外部事業者に委託する場合にも、医療機関において行わせる場合にも、最終的な被験者への投与における健康被害に対する責任は治験依頼者にあるのは自明である。しかしながら、外部事業者に委託した場合に、外部事業者の製造工程や交付の方法等に問題が起きて発生した被験者の健康被害や得られるデータの信頼性を損ねる事象に対する責任の範囲については、個別の事情によるため、個々の治験計画において責任範囲を明確化しておく必要がある。

企業主導の治験では、製造物責任保険の上乗せとしての無過失責任補償、医師主導の治験（日

本医師会の支援事業において開発した保険商品)では、施設賠償責任保険の上乗せとしての無過失の製造物責任補償の保険商品が利用されている。このため、製造物に関する無過失の補償責任については、外部事業者または医療機関に最終段階の標識体製造を行わせた場合にも、治験依頼者または自ら治験を実施する者が現在利用している保険を適用できるように、保険契約及び製造を行う者との契約が締結されるべきであろう。

製造を行った事業者または医療機関に過失責任がある場合には、事業者または医療機関が通常契約している賠償責任保険が適用されると考えられる。

いずれの場合も、従来の治験と異なる点は、標識体を製造する過程については、従来の治験と同水準の治験薬 GMP による品質保証が無い点であるが、これは、標識体製造行為において従来の治験薬 GMP を適用することが、被験者の安全保障の点からも必要でなく、合理的でないことによる。このため、保険契約において、通常の無過失責任補償が製造行為まで適用されるとしても、通常は、保険会社からみたりスクが特に増大するものではない。一方、標識体の製造において特殊な製造方法を用いる場合や被曝リスクが特に懸念される場合には、これに応じた保険契約を締結することを考慮すべきである。

## 8. 治験の開始と終了

### 8.1 治験計画届と治験成分記号

一つの治験計画の届出(注 8.1-1)において、候補化合物となる複数の治験薬を用いる場合には、それぞれに治験成分記号を付与する。

注 8.1-1: マイクロドーズ臨床試験として届出が受理された場合には、これが初回届となるため、選択された化合物のその後の臨床開発における届出は、いわゆる N 回届として扱われる。このため、マイクロドーズ臨床試験を行った後に同じ化合物の N 回届が行われた際には、薬事法第 80 条の 2 に基づく、いわゆる 30 日調査は実施されない。

### 8.2 中止・終了報告書と開発中止届

当該治験の中止・終了時には、通常の治験と同様に総括報告書<sup>27</sup>を作成する。結果を受けて特定の化合物が選択され、残りの化合物についてこれ以上臨床開発を行わないことが決定された場合には、開発中止届を提出する。

### 8.3 治験薬概要書・申請資料における取扱い

---

<sup>27</sup>厚生省薬務局審査課長通知。治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて。平成 8 年 5 月 1 日薬審 335 号。を参照のこと。

マイクロドーズ臨床試験の結果選択された化合物について、次の段階の治験を実施する際には、マイクロドーズ臨床試験の結果を次の段階の治験の治験薬概要書に記載する。ただし、マイクロドーズ臨床試験の結果は化合物の選択という目的以外に、次の段階の治験の計画に影響するものではないため、記載は簡略化されたものでよい。

当該化合物の臨床開発が製造販売承認申請の段階まで進められた場合には、承認申請資料<sup>28</sup>において、マイクロドーズ臨床試験の結果を記載する。この情報は、承認審査における医薬品の有効性・安全性の評価の対象となるものではなく、実施の経過を辿ることができるようにするための、簡略な記述でよい。

---

<sup>28</sup> 厚生労働省医薬局審査管理課長通知。新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について。平成13年6月21日医薬審発第899号。およびその関連諸通知を参照のこと。

## II その他の早期探索的臨床試験

【本ガイダンス案においては、「序論」においては、「マイクロドーズ臨床試験」（早期探索的臨床試験Ⅰ型）および「その他の早期探索的臨床試験（早期探索的臨床試験Ⅱ型）の双方について述べているが、Ⅰ型・Ⅱ型の技術的な内容を各論として述べるべき「Ⅰマイクロドーズ臨床試験」「Ⅱその他の早期探索的臨床試験」については、Ⅰのみを今回報告の対象としている。Ⅱについての技術的な内容は、今後検討を深め、別稿として発表する予定である。その際に、Ⅰの内容の構成は、Ⅱの内容との関係で、改編される可能性がある。】

## 治療量における薬物動態予測のためのマイ クロドージングの利用：5薬剤での経験

Graham Lappin, PhD, Wilhelm Kuhnz, PhD, Roeline Jochemsen, PhD, Johannes Kneer, PhD, Ajai Chaudhary, PhD, Berend Oosterhuis, PhD, Willem Jan Drijfhout, PhD, Malcolm Rowland, DSc, and R. Colin Garner, DSc.

英国、マンチェスター、ドイツ、ベルリン、フランス、クールブボア、スイス、バーゼル、インディアナ州、インディアナポリス、オランダ、ツイドラールン

所属：Xceleron、ヨーク、前臨床開発薬物動態； Schering、ベルリン； Servier Research Group、クールブボア； F. Hoffmann-La Roche、バーゼル； Eli Lilly)、インディアナポリス； Pharma Bio-Research Group、ツイドラールン； マンチェスター大学製薬・薬物科学部応用薬物動態研究センター、マンチェスター

Xceleron、Schering、Servier 国際研究所、F. Hoffmann-La Roche、Eli Lilly、および Pharma Bio-Research グループによって構成された、AMS マイクロドージング、リソーシングおよび評価のための共同体（Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing [CREAM]）試験による支援を受けた。