

- 被験物質を ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}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、被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography)を用いる場合には ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 等で標識した化合物を使用して同様に測定する*)。

*)以下、PETの記載の箇所はSPECTを含むものとする。

3. 実施に必要な非臨床安全性試験

マイクロドーズ臨床試験の実施のために必要な最小限の非臨床安全性試験の範囲を以下に示した(注3-1)。

投与量が $100\mu\text{g}$ 以下のマイクロドーズ臨床試験を行う場合には、げっ歯類1種の雌雄を用いた拡大型単回投与試験を行う(注3-2)。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。これらの非臨床試験によって、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(注3-3)。なお、臨床投与量の100倍でも毒性が認められない場合、それを単回投与毒性試験の上限用量としても良い。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。また、適切な時期(通常、投与2日後及び2週間の観察期間終了時)に症状観察のみでは見落とす可能性のある毒性を評価するために血液検査、血液生化学検査、及び病理組織学的検査(通常、高用量群のみ)を行う。

遺伝毒性の評価は不要である(注3-4)。

局所刺激性の評価も行っておく必要があるが、単回投与毒性試験における投与局所の観察に替えても良い。

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しうるものでなければならない。

また、毒性試験とは別に、被験物質の薬理作用を適切な動物種を用いて明らかにし、ヒトで予想される薬理作用と薬効発現用量を推定しておかなければならない。また、放射性同位元素標識化合物を用いる場合は、放射線被曝のレベルとその安全性に関する評価を行っておく必要である。

注3-1：ICHでは現在、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」の改訂作業を行っており、その結果に基づき、下記に示した内容は変更される可能性がある。

注3-2：拡大型単回投与毒性試験は、EUまたは米国の指針に示された“extended single dose

toxicity study”の様式でデザインしても良い。

注 3-3：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 3-4：Munro ら(1996)⁴⁾の解析に基づき、JECFA (WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)⁵⁾は食品用香料の摂取が 1.5 μ g/day (約 30ng/kg) 以下であれば、一生涯摂取しても安全性の懸念は無いとした。マイクロドーズ臨床試験の投与量の上限は 100 μ g (約 2 μ g/kg) であるが、これは一生涯摂取した場合の暴露量(50年として、約 550 μ g/kg)と比較しても、100分の1以下である。この考え方を基礎に Muller らは(2006)⁶⁾に遺伝毒性を有する医薬品中不純物の限量について考察し、1月以下の暴露の場合の実質安全量とを約 120 μ g/day とした。これに基づいて、ICH の Q3A の指針では一日摂取量が 0.2mg 以下の不純物では報告や構造決定ならびに安全性確認の必要性無しとしている⁷⁾。

4. 用量設定の方法

マイクロドーズ臨床試験における一回あたりの最高投与用量は、毒性試験における NOAEL ならびに薬効を発現するための予測投与量の 1/100 を超えない用量と 100 μ g のいずれか小さいほうと定められる。

薬効を発現するための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：動物での薬効を発現する投与量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの薬効用量を推定する方法である(注 4-1)。
- 2) 薬物動態学的情報を用いる方法：薬効発現の機構によっても異なるが、最大血中濃度(Cmax)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 4-2)。

注 4-1：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⁸⁾に採用されている方法である。さらに、Exploratory IND Studies³⁾の薬理学的影響の研究においても、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、この方法は、EMA の拡張型単回毒性試験の 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薬効用量を推定する方法として一般に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 のデータを基にして予測が可能であれば、より精度の高い方法として、次の注 4-2 の方法が推奨される。

注 4-2：ここでは、 C_{max} 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 (C_{max}) 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 C_{max} (ヒト推定 C_{max}) 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 C_{max} 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 (V_d) を推定する。最後に、ヒト推定 C_{max} と V_d の積から、ヒトでの薬効用量を計算する。 C_{max} 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。

5. 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}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⁹⁾に照らしても、規制の対象外の水準で実施可能である (注 5-1)。わが国の平成 17 年 6 月改正の「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」(以下、「障防法」という)においても放射性同位元素としての定義 (^{14}C については総量 10MBq かつ比放射能 10Bq/mg 以上) 以下の用量で実施可能である。しかし、より高い放射活性の原料から作成した場合や放射性同位元素使用施設として登録されている施設の場合は、障防法の適用を受けることに留意する必要がある。これ以上のレベルの放射性標識体を用いる場合は、障防法あるいは薬事法・医療法の規程に従って実施しなければならない。

PET の場合には、 ^{11}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。

推定被曝量が高く、ヒトでの安全性が懸念される場合には、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 (動物種・例数・投与量等) (注 5-2)
- 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 (用いる核種に対応する内部被曝量推定計算および安全係数) (注 5-3)

注 5-1：米国核医学会の MIRD 委員会によって提唱されたミルド法によってポジトロン核種および ^{14}C の体内被曝線量を予測し評価する。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 n C i 以下 (18.5KBq) 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}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、1Bq の ^{14}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、作業員および公衆成人に対し $5.8\text{E}-10$ ($580\ \mu\text{Sv}/\text{MBq}$) という値を設定している¹⁰⁾。仮にすべての ^{14}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 500nCi 投与した場合の線量係数は、 $10.7\ \mu\text{Sv}/18.5\text{KBq}$ (500 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 1mSv と同じレベルである。このことから、 ^{14}C 標識有機化合物を 500 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。

注 5-2：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}C 標識化合物について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するのが適切である。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。

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。

注 5-3：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、これに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の上限值を推定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既に行われている。今後、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ることも考えられるが、現時点ではヒト内部被曝量推定のための国際的に認められた方法の選択については、専門家が行うべきである。

6. 治験薬の品質および安全性の保証

6.1 基本的考え方

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、非標識化合物については動物実験と臨床試験が同一ロットで実施されること、また、その後の臨床試験に直接つながるものではないことから、臨床開発で用いられる治験薬との一貫性を求める必要はない（注 6.1-1）。また、ポジトロン核種標識体は放射性半減期が極めて短いがゆえに、 ^{14}C 標識体や非標識体とは合成の手法や装置が全く異なり、品質保証の裏付け方法も同一の視点では論じられず、現行の治験薬 GMP を画一的に適用することは困難であるし、適当ではない（注 6.1-2,3）。このため、治験薬 GMP の運用は以下の考え方が基本となる。

- 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 6.1-4）。それゆえ、放射性標識体の合成法を非放射性原料を用いて検討する際に、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。なお、同一の方法で標識体を合成し、不純物に有意な放射活性が無いこと、ならびに標識体が適切な放射化学的純度を有していることを確認しておく必要がある。
- 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、 ^{14}C 標識体やポジトロン核種標識体そのもの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非標識体の安全性保証に委ねることとなる。
- 放射性標識体を使用する場合も使用しない場合も、試験の目的に見合った治験薬の品質保証を、1 回きりの製造・1 回きりの試験における安定性・安全性を保証しうるベリフィケーション（適正確認）（注 6.1-5）として行うことができる。
- 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的な業務に関する手順書を作成し、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。

上に示した基本的考え方の多くの部分は、マイクロドーズ臨床試験以外の早期探索的臨床試験、場合によっては従来の第 I 相試験においても適用しうるものである。

注 6.1-1：治験の段階に応じた品質保証が可能となるように治験薬 GMP の基準の改定を行っている。

注 6.1-2：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¹¹⁾、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¹²⁾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¹³⁾では、臨床試験中には GMP 基準の全てが適用されるものではなく、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。

注 6.1-3：米国 FDA は、PET 用放射性医薬品の cGMP ガイダンス案¹⁴⁾を 2005 年に公表している。

注 6.1-4：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 CO₂ や CH₄ 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非標識化合物を GMP で一般的な被験物質に求められているようなバリデーションを行うことはほとんど不可能である。

注 6.1-5：改正を検討している治験薬 GMP においては、「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とされている。

GMP 規制における「バリデーション」とは、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、ロット間で、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ことが保証される。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保証するほどの能力が無くともよい。

「ベリフィケーション（適正確認）」とは、当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認することをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

6.2 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の違いに応じて、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、試験の目的に見合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 ^{14}C である。通常、 ^{14}C の投与量は、 10^{-18}g 以下と非常に微量であり、標識体としての ^{14}C （標識体原薬）を非標識体で希釈し投与する。このため、標識体原薬に治験薬 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、試験の目的に見合った品質保証をベリフィケーションとしてのみ行う。また静脈内投与の場合、非標識体と ^{14}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}C 、 ^{18}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により実施し、最終製剤の品質保証のために下記の事項を実施する。
 - 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、その純度と不純物を確認する。
 - 2) CH_3I 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るが、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、当該ロットでの品質試験を必ずしも要求しない。ただし、この場合、事前に、実際に製造するのと同じ方法で製造を行い、得られた製品の品質に問題がないことを製造後に確認し、その後に行われる実製造に問題が無いことを確認する必要がある（ベリフィケーションにより事前に製造法の適正を保証する必要がある）。事前の検証で十分なベリフィケーションを行う。
- 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するなど、製剤化の際の無菌保証が保てる機構および操作法とする。（注 6.2-1）。

注 6.2-1：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^{15,16)}がある。これより以前に作成され、現在も研究用に使われている基準¹⁷⁾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。

6.3 治験薬の提供

マイクロドーズ臨床試験において放射性標識体を用いる際には、標識体の製造を外部の非営利研究施設や事業者に行わせ、実施医療機関への交付を行わせなければならない場合と標識体の製造を実施医療機関において行わせる場合とがある。このような場合には、次のような考え方・手続きに従って治験薬等の交付を行う。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「7. 放射性同位元素の授受・運搬・受け入れ・払い出し・保管・廃棄」に従う。

- 外部の非営利研究施設や事業者に委託して標識体の製造を行わせ、それらに試験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非営利研究施設や事業者との間の契約において、委託先の非営利研究施設・事業者による製造及び交付と関連する治験の信頼性保証に関わる問題に関する責任の範囲を明示する。
- 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、実施医療機関内で最終製剤が製造されて被験者に投与される場合には、治験依頼者は、実施医療機関内における品質保証体制が本ガイダンスに照らして十分であることを確認する。

7. 放射性同位元素の授受・運搬・受け入れ・払い出し・保管・廃棄

7.1 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ことが多い。一定の量と濃度以上の放射性同位元素は、障防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は、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ことが多く、障防法上の取扱いについては、その種類や放射線量に応じた適切な対応が求められる。

7.2 AMS 用核種（主として ^{14}C ）

AMS 測定の主たる対象となる ^{14}C は長半減期核種であり（半減期：5730 年）、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、放射性同位元素の数量及び濃度によって障防法に定める放射性同位元素としての取り扱いが求められるか否か決まる（ ^{14}C では総量が10MBqよりも多くかつ比放射能が10Bq/mgよりも高い場合は障防法上の放射性同位元素として規制される。総量が10MBq以下であり、かつ比放射能が10Bq/mg以下の場合には、障防法による規制対象外、すなわち障防法上の放射性同位元素として扱う必要はなくなる。）。

障防法上の放射性同位元素としての ^{14}C 標識化合物を取り扱う場合は、 ^{14}C 標識化合物の合成施設においては障防法が適用されるが、マイクロドーズ臨床試験で使用される放射性同位元素で標識した薬剤が薬事法第2条第15条に基づく「治験の対象とされる薬物」（以下「治験薬」という。）とされた時点で障防法の規定は適用されず、マイクロドーズ臨床試験を実施する病院又は診療所については医療法施行規則において「治験薬である放射性同位元素で密封されていないもの」として医療法施行規則の規定の適用を受ける。

よって、以下に示す考え方に従って ^{14}C 標識化合物の取り扱いが行われることとなる。

- ^{14}C 標識化合物の合成：標識化合物の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。
- 規制レベル以上の ^{14}C 標識化合物の運搬・受け入れ：規制レベル以上の放射性治験薬の運搬、受け入れについては「放射性物質等の運搬に関する基準」（以下、「運搬基準」という。）を準用することにより、運搬に際しての安全性は確保される。また、授受の記録については、障防法施行規則第24条の規定を準用することにより、記録が残される。これら運搬・授受については、治験薬の特質に応じた記録・取扱い方法を、GCP省令第16条及びその運用通知の示す手順書に明記する（注7.2-1）。
- 規制レベル以下の ^{14}C 標識化合物の運搬・受け入れ：規制レベル以下の場合、法令上の規定の直接の適用は受けないが、許可施設から非許可施設に引き渡す行為は、流通経路把握のため、許可施設が販売業の届出をするよう行政指導されている。この場合にも、上記運搬基準及び障防法施行規則第24条を準用しGCP省令第16条及びその運用通知の示す手順書に取扱い手順を明記することで、運搬時の安全性は確保され、授受の記録が残され、流通経路も把握しうるものとなる。
- 治験実施医療機関での取り扱い：マイクロドーズ臨床試験実施施設は、 ^{14}C 標識化合物の量の多少に関わらず、医療法施行規則に従った取扱いを行うことが必要である。ただし、当該 ^{14}C 標識化合物の受け入れにより、施設内に存在する ^{14}C 放射能の量が常に下限数量を超えないよう管理する必要がある（授受と廃棄等の記録が必要とされると考えられる）。この管理は、障防法により義務付けられるものではないが、一時的にでも下限数量を超えると違法所持として法の規制対象となるため、注意が必要である。

- 汚染された廃棄物の取扱い： ^{14}C 標識化合物が規制レベル以上ならば医療法施行規則に従った廃棄を行う。 ^{14}C 標識化合物が規制レベル以下ならば、通常の医療廃棄物と同様に廃棄する（注 7.2-2）。
- 非許可施設から別の非許可施設への下限数量以下の ^{14}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、非許可施設間で下限数量以下の ^{14}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障防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エネルギーが下限数量以下であるよう管理することが求められる。

注 7.2-1：GCP 省令第 16 条及びその運用通知において、治験薬の交付・回収の数量及び年月日、出荷、受領、処分、返却及び廃棄の記録を作成・保存すること、「治験薬の受領、取扱い、保管、管理、処方並びに未使用治験薬の被験者からの返却及び治験依頼者への返却又はその他の処分が、適切で確実に行われるために必要な指示が記載され」た手順書を作成することが求められているため、これら記録や手順書の中に、放射性同位元素の運搬における安全性、流通経路の把握のために必要な記録の内容等も記載されていることとなる。

注 7.2-2：下限数量以下の放射性同位元素については、障防法に従って廃棄する必要はない。この場合、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。

7.3 PET 用核種

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}C ：20 分、 ^{18}F ：110 分、 ^{13}N ：10 分、 ^{15}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障防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、双方が障防法の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、以下に取扱い方法について記す。

- PET 用標識体の合成：治験薬が治験依頼者から合成施設に移送された後、合成を開始し完了するまでは障防法の適用を受ける。
- PET 用標識体の運搬・授受：放射性的治験薬として、PET 用標識体が合成されたものを使用する病院、診療所については医療法施行規則の規定が適用される。

この後の運搬・授受については、上述の¹⁴Cの規制レベル以上の場合と同様、運搬基準・障防法施行規則を準用することとし、その取扱いについては省令 GCP 第 16 条及びその運用通知に示す記録を残し、手順書に記載する。

- PET 用標識体の廃棄：平成 17 年の障防法の改正により、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障防法の対象外となり、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 7.3-1）。なお、医療法施行規則第 30 条の 11 第 1 項第 6 号の規定に基づき、厚生労働大臣の定める陽電子断層撮影用診療用放射性同位元素の原子の数が 1 を下回る事が確実な期間（厚生労働省告示第 306 号）等に関する廃棄物の品質保証が確保されていることを確認することが必要である。

注 7.3-1：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 日の文部科学省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。

8. マイクロドーズ臨床試験の実施体制

マイクロドーズ臨床試験は薬事法における治験の枠組みの中で行われるものであり、試験の科学的・倫理的妥当性を確保するためには、薬事法、GCP 省令をはじめとする我が国の法規制に則って実施されなければならない。

8.1 実施体制および審査体制

マイクロドーズ臨床試験を立案・計画する治験依頼者（製薬企業等が治験依頼者となる場合と医師（研究者）が治験依頼者となる場合がある。）は、本ガイダンスに示された基本的な考え方に従い、また、個々のマイクロドーズ臨床試験に特有の留意点に十分配慮しつつ、治験責任医師と協力して試験実施計画書を作成しなければならない。治験依頼者は、適切な試験実施医療機関及び治験責任医師の選択を含め、マイクロドーズ臨床試験を円滑かつ安全に実施するための試験実施体制を構築しなければならない。

マイクロドーズ臨床試験の計画及び実施のあり方については、その科学的・倫理的妥当性に係る十分な審議を行うことができ、その上で試験実施・継続の可否等に係る判断を行うことができる治験審査委員会によって審議されなければならない。

なお、当該医療機関における治験審査委員会について、通常の臨床試験で用いられることの少ない測定機器に関する知識、用量設定や内部被曝量の設定に関する知識その他マイクロドーズ臨床試験に特有の事項について、委員会に審査に必要な専門的知識が不足していると実施医療機関の長が判断した場合には、次の手段によることができる。

- 治験審査委員会に、委員以外の専門家の出席を求め、専門的知識を参考意見として求める等によりその協力を得る（GCP省令第28条第1項）。
- 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（GCP省令第27条）。

8.2 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ついては、通常の治験と同様に明確な規定を設けるべきである。他の治験との重複参加を避ける、適切な休薬期間が置く等の適格基準を設ける必要があるのは当然である。

なお、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が、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、これらの被験者集団として選定することが正当であることを、理由を付して明示する必要がある。また、これらの集団を適格基準から除外しないよう留意すべき場合も考えられる（注8.2-1）。

注 8.2-1：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。

8.3 被験者の同意

被験者からの同意（インフォームドコンセント）の取得方法及び説明文書の内容についてはGCP省令及び関連する通知等に定められているが、マイクロドーズ臨床試験においては、以下の点についてもわかりやすい言葉で説明するよう、特に留意する。

- 候補化合物の選定が目的であること。
- 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。
- 標識化合物を投与する場合、放射性物質による放射線暴露が、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、であること等。

- マイクロドーズ臨床試験の実施により生じた健康被害については補償されること、ならびに補償方法。

9. 厚生労働省（医薬品医療機器総合機構）への届出等

マイクロドーズ臨床試験の実施については、通常の治験と同様、薬事法に定められた治験計画の届出等を行う必要がある。また、治験薬に係る副作用等の報告等についても同様である。詳細は薬事法・GCP省令等の関係する規定を参照すること。

9.1 治験計画の届出

マイクロドーズ臨床試験は薬事法における治験として行われることから、治験依頼者は治験計画届書を医薬品医療機器総合機構に提出する（薬事法第 80 条の 2、同施行規則第 269 条）。試験の目的が候補化合物の選定である場合には、その旨を明確に記載する。治験計画を変更する場合には治験計画変更届書を提出する（薬事法施行規則第 270 条）。

9.2 治験の中止・終了の届出及び開発を中止した場合の届出

マイクロドーズ臨床試験の中止・終了時には、治験中止届書・治験終了届書を提出する（薬事法施行規則第 270 条）。また当該試験に係る治験総括報告書を作成する。試験の結果を踏まえて特定の薬物が選択され、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、臨床開発を行わない薬物について開発中止届を提出する。

9.3 治験薬概要書への記載

マイクロドーズ臨床試験の結果を踏まえて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、必要に応じて、次の段階の治験の治験薬概要書に記載する。通常、化合物の選択を目的とするマイクロドーズ試験の結果に係る記載は簡略化されたものでよい。

10. 製造販売承認申請資料における取扱い

マイクロドーズ臨床試験の対象となった薬物に係る製造販売承認申請が行われる場合には、承認申請者は、必要に応じて、当該試験の成績を申請資料として提出する。

11. 引用文献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課. 臨床試験の一般指針について. 平成 10 年 4 月 21 日 医薬審第 380 号.
- 2) The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 23 January 2003. ; Revised edition: CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, 23 June 2004.
- 3) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, investigators and reviewers, Exploratory IND studies. 12 January 2006.
- 4) Munro et al, Correlation of structural class with no-observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. Food and Chemical Toxicol. 34, 829-867, 1996.
- 5) JECFA, WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)
- 6) Muller et al, A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Reg. Toxicol. Pharmacol. 44, 198-211, 2006.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」の一部改訂改訂について（薬食審発第 1204001 号 平成 18 年 12 月 4 日）
- 8) 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.
- 9) 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)
- 10) 武田 洋. ¹⁴C 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.

- 11) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Pharmaceutical CGMPs for 21st century-A risk-based approach: Final report. September 2004.
- 12) 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
- 13) 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 products for human and veterinary use Part II, Basic requirements for active substances used as starting materials. October 2005.
- 14) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance: PET drug products - Current good manufacturing practice (CGMP). Draft Guidance. September 2005.
- 15) 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.
- 16) 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めた放射性薬剤の基準 (2001年改定版) . *RADIOISOTOPES* 2001 ; 50(5) : 190-204.
- 17) 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.

添付資料2

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)

平成19年12月25日

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)

～目次～

1. 基本的考え方
2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験の範囲
3. 最高投与量設定の方法
4. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方
5. 被験物質の品質管理に対する考え方
6. その他の留意事項
7. 引用文献

《参考》マイクロドーズ臨床試験における放射性同位元素の取り扱い

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)

1. 基本的考え方

治験については薬事法（昭和35年法律第145号）第2条第15項にその定義が定められており、「薬事法第14条第3項の規定により承認申請に際して提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施のこと」とされている。マイクロドーズ臨床試験については、将来的な医薬品の承認申請時に当該試験結果を提出する必要があることから、薬事法に基づく治験として「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年3月厚生省令第28号、以下「GCP省令」という。）」その他の関係法令を遵守する必要がある。本ガイダンスは、これら関係法令を遵守することを前提に、マイクロドーズ臨床試験実施に際しての留意事項その他の基本的考え方についてとりまとめたものである。なお、本文書に挙げた各事項は、現時点における科学的知見に基づいて検討されたものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて改訂されることに留意する必要がある。

(1) 定義及び適用範囲

マイクロドーズ臨床試験とは、通常、100 μ g以下かつヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量（以下「薬効発現量」という。）の1/100を超えない極めて低用量の被験物質を健常人に単回投与することにより行われる臨床試験をいう（注1.1）。

本ガイダンスは、主として低分子化合物を適用範囲としている。なお、生物由来製品又は体内で如何なる受容体が関与するか十分な知見が得られていないものなど従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した低分子化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。

注1.1: 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH: International Conference on Harmonisation of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)においては、平成18年度より「The ICH Guideline on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン)」の改訂作業の中でマイクロドーズ臨床試験に関する検討を行っている。その検討に当たっては、被験物質を反復投与してPositron Emission Tomography (PET)により測定するなどの手法についても俎上にのぼっており、今後、ICHにおいてガイドラインが合意された場合、それに合わせて本ガイダンスの改訂を検討する予定であ

る。

(2) 目的

マイクロドーズ臨床試験実施の目的は、被験物質のヒトにおける薬物動態に関する情報を医薬品の臨床開発の初期段階に得ることである。具体的には、被験物質の吸収や血中動態特性を明らかにすること、ヒトに特異的な代謝物を発見すること、分子イメージング技術を用いて被験物質の体内における局在及び受容体占有率に関する情報を得ること等である。

(3) 測定方法

マイクロドーズ臨床試験における主な被験物質測定法としては、以下の方法がある。

- ① ^{14}C 等の放射性同位元素を標識した被験物質(以下「放射性標識体」という。)を被験者に投与し、Accelerator Mass Spectrometry (AMS: 加速器質量分析法)を用いて血漿中(又は尿中若しくは糞中)の濃度を測定し、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_{max} 、 T_{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。
- ② 放射性同位元素で標識しない被験物質を被験者に投与し、高感度の液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS: Liquid chromatograph / Mass spectrometry/ Mass spectrometry)により未変化体や代謝物の薬物動態学的情報を得る。
- ③ 被験物質を ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等のポジトロン放出核種で標識し、Positron Emission Tomography (PET: 陽電子放射断層撮影法)を用いて、被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。又は被験物質を ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 等で標識し、Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)を用いて同様に測定する(注1.2)。

注1.2: 以下、「PET」はSPECTを含むものとして記載する。

2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験の範囲

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たっては、事前に少なくとも以下の非臨床試験を実施すべきである(注2-1)。

(1) 拡大型単回投与毒性試験

一種類のほ乳類の雌雄を用いた拡大型単回投与試験について、対照群を設けた上で実施する(注2-2)。当該試験の実施により、当該被験物質の実験動物に対する最小毒性発現量を確認するか、またはマイク

ロドーズ臨床試験における当該被験物質の投与量に関する適切な安全域 (margin of safety) を確立する必要がある (注 2-2)。

投与経路としては、当該被験物質の医薬品としての予定投与経路とする。例えば経口投与の場合、原則として、投与前の一定時間実験動物を絶食させた上で強制経口投与を実施する。なお、当該被験物質の医薬品としての予定用量に対し、その100倍量を用いても毒性が認められない場合、その100倍量を当該試験の上限用量としても差し支えない。

観察期間は2週間とし、毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性について、用量及び時間との関連で観察し記録する。また、適切な時期(通常、投与翌日及び2週間の観察期間終了時)に血液検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査(通常、高用量群のみ)を行う。

(2) その他の非臨床試験

- ① 局所刺激性については、マイクロドーズ臨床試験の実施前に評価を終了しておく必要があるが、単回投与毒性試験における投与局所の観察により局所刺激性の評価ができる場合には、改めて試験を実施する必要はない。
- ② 遺伝毒性試験については、必ずしもマイクロドーズ臨床試験の前に評価を終了しておく必要はない(注 2-3)。
- ③ 毒性試験のほか、マイクロドーズ臨床試験の実施前に、適切な動物種を用いて被験物質の薬理作用を明らかにするとともに、薬効発現量を推定しておく必要がある(下記3. 参照)。
- ④ 放射性標識体を用いる場合は、放射線被ばくのレベルとその安全性に関する評価を事前に終了しておく必要がある。

(3) 留意事項

これらの安全性に係る非臨床試験の実施に当たっては「医薬品の安全性に関する非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21号、GLP: Good Laboratory Practice)」を遵守する必要がある。また、実施された非臨床試験の結果は、当該被験物質にかかるマイクロドーズ臨床試験その他の治験実施の科学的根拠として位置づけられるものでなければならない。

注2-1: 注1-1で記載のとおり、現在、ICHでは「医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン」の改訂作業を行っており、その結果に基づき、事前に必要とされる非臨床試験の範囲は変更される可能性がある。