

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使用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、許可使用施設から非許可使用施設に引き渡す行為は、流通経路把握のため、許可使用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線量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：放射性的な治験薬として、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 を下回ることが確実な期間（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こと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

一種類のは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立するか、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。

注2-2：単なる安全域の確立よりも、最小毒性発現量の確立及びそれらの毒性の性質に関する情報を事前に入手する方が有用であると考えられる。

注2-3：Munro ら(1996)⁴⁾の解析に基づき、FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) は食品用香料の摂取が $1.5 \mu\text{g/day}$ (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(WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)⁵⁾。マイクロドーズ臨床試験における投与量の上限は $100 \mu\text{g}$ (約 $2 \mu\text{g/kg}$) であるが、これは、 $1.5 \mu\text{g/day}$ を一生涯摂取した場合の暴露量(50年として、約 $550 \mu\text{g/kg}$) 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⁾ 遺伝毒性を有する医薬品中の不純物限度量について考察し、1ヶ月以下の暴露の場合の実質安全量を約 $120 \mu\text{g/day}$ とした。これに基づき、ICHのQ3Aの指針では一日摂取量が 0.2mg 以下の不純物については報告(承認申請書の添付資料への記載)、構造決定及び安全性確認の必要性はないとしている⁷⁾。このようなことを踏まえ、本ガイダンスは $100 \mu\text{g}$ 以下の投与を対象としていることから、遺伝毒性の事前評価は不要とした。

3. 最高投与量設定の方法

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量としては、薬効発現量の1/100を超えない用量又は $100 \mu\text{g}$ のいずれか小さい方としているが、薬効発現量の推測方法として代表的なものとしては、以下の2つの方法がある。

(1) 経験的な方法

動物における薬効発現量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの薬効発現量を推定する方法(注3-1)。

(2) 薬物動態学的情報を用いる方法

薬効発現の作用機序等により異なるが、最大血中濃度(C_{max})又は血中濃度時間曲線下面積(AUC)を基準に推定する方法(注3-2)。

注3-1：体表面積換算については、米国食品医薬品庁(FDA: Food and Drug Administration)の初回投与量設定法のガイダンス⁸⁾において採用されている。また、Exploratory IND Studies³⁾の薬理学的影響の研究においては、ラットの無毒性量(NOEL: No Observed Advers Effect Level)を体表面積換算した用量の1/50を初回投与量としている。更に、欧州医薬品庁(EMA: the European Medicines Agency)の拡張型単回毒性試験においてもlimit doseを動物からヒトへallometric scalingする際に採用されている。これらのことから、現在、体表面積換算によ

る方法は薬効発現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。しかしながら、この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く、有効血漿中濃度がヒト組織や細胞を用いた *in vitro* 又は動物を用いた *in vivo* データを基に予測可能であれば、より精度の高い方法として、次の注 3-2 の方法が推奨される。

注 3-2：ここでは、 C_{max} を基準に推測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量における最大血中濃度 (C_{max}) を求める。血漿タンパク結合の動物とヒトとの種差を補正し、ヒトでの薬効発現量における C_{max} (ヒト推定 C_{max}) を推定する (この方法は、動物もヒトも血漿タンパクと結合してない遊離型 C_{max} が同じ濃度で、薬効が発現すると仮定している)。更に、動物の分布容積並びに動物及びヒトにおける血漿タンパク結合情報をもとに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、ヒトでの薬効発現量を計算する。

なお、 C_{max} でなく、AUC を薬効の指標として用いる場合も、動物で薬効が得られた際の遊離型 AUC と同じ遊離型 AUC でヒトも薬効を示すものとして、投与量を推定するものである。

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

(1) AMSを用いる場合

放射性標識体による被験者の内部被ばくに関し、AMSを用いる場合に使用する ^{14}C については、一般に、自然界に存在する放射能による被ばくを超えない範囲で試験を実施しうることが知られており、国際放射線防護委員会 (ICRP: International Commission on Radiological Protection) による勧告⁹⁾で示された規制水準以下で実施可能である。(注 4-1) また、我が国の「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 (昭和32年法律第167号、以下「障防法」という。)」第2条第2項に基づく放射性同位元素の下限数量以下の用量で実施可能である (注 4-2)。

(2) PETを用いる場合

PETを用いる場合に使用する ^{11}C その他のポジトロン放出核種については、個別のマイクロドーズ臨床試験の実施計画ごとに、被ばく量の安全性を評価すべきである。

内部被ばく量の推定及びその評価にあたっては、以下二つの側面から検討すべきである。

- ① ヒト内部被ばく量推定を目的に、実験動物を用いた体内分布等の測定（動物種・例数・投与量等を勘案）（注 4-3）
- ② 上記①の実験動物による内部被ばくデータに基づき、ヒト内部被ばく線量の推定（用いる核種に対応する内部被ばく量推定計算および安全係数）（注 4-4）

注 4-1: ^{14}C 及びポジトロン核種の体内被ばく線量を予測・評価する方法としては、一般に、米国核医学会(The Society of Nuclear Medicine) の内部被ばく委員会(MIRD: Medical Internal Radiation Dose Committee) により提唱されたミルド法(MIRD Dose Estimate)により行うが、これまでの研究から、高感度の質量分析装置である AMS を用いる場合には、ヒトに投与する R I 量も 500nCi 以下(18.5KBq) で十分目的を達するといえる。

ICRP の体内動態モデルとしては、ヒトへの ^{14}C 放射性標識体による内部被ばくについてのモデル(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)及び線量係数(Sv/Bq)について、ヒトに対して $5.8\text{E}-10$ Sv/MBq という値を許容している¹⁰⁾。一般に、医薬品は体内の臓器・組織に不均一に分布し、医薬品の半減期として 4 日以内に体内から消失するが、仮にすべての ^{14}C 放射性標識体がこのモデルに従うとして、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、一般公衆の年間被ばく線量限度の 1mSv と同じレベルである。このことから、 ^{14}C で標識した放射性標識体を 500 nCi 以下投与した場合の被ばく線量は自然界から受ける年間被ばく線量よりも遥かに低く、当該放射性標識体の投与による健康影響は無いものと考えられる。

注 4-2: 「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(昭和 35 年 9 月 30 日政令第 259 号)」第 1 条及び「放射線を放出する同位元素の数量等を定める件(平成 12 年科学技術庁告示第 5 号)」によると、 ^{14}C (一酸化物及び二酸化物を除く)については下限数量 10MBq かつ濃度 10Bq/mg を越えるものを障防法に規定する放射性同位元素として同法による規制の対象としているが、マイクロドーズ臨床試験については当該下限数量以下の用量で実施可能である。

注 4-3: 放射性標識体をヒトに投与した際の内部被ばく量推定に関し、特に ^{14}C 放射性標識体については、有色ラットに当該被験物質を予定投与経

路にて投与して、経時的に各臓器・組織中の放射能濃度を測定することが適切である。この動物体内分布試験に関する標準的試験方法に関する既存のガイドラインは見あたらないが、典型的なものとしては、以下のような方法がある。

- ① まず、定性的に放射能濃度の高い臓器・組織を特定するために、適当な時間間隔(以下「1時点」という。)を定め、 ^{14}C 放射性標識体を投与した時点を0時点とする。1時点1匹の動物を安楽死させ、凍結し、全身の薄切片を作成してX線フィルム又はイメージングプレートにより放射能の分布画像データを取得する。これを10時点程度実施し(投与後3日又は7日などの長時間を含める)、特に長期間残留する傾向のある臓器・組織を確認する。
- ② 上記①の方法により放射能濃度を定量的に測定すべき臓器・組織を選定した後、1時点3～5匹の動物を用いて、上記①と同様のプロトコールに従い ^{14}C 放射性標識体を投与、安楽死させ、解剖し、各臓器・組織中の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。また、PETを用いる放射性標識体の場合にはPETによる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容易に得ることが可能である。

注4-4：実験動物の体内分布データを用いて動物での内部被ばく量を求め、これに安全係数を乗ずることにより放射性標識体を投与した時のヒトにおける内部被ばく線量の上限値を推定することが可能であるが、如何なる計算方法を採用すべきかについては、核種の種類により異なるものである。実験動物とヒトとでは薬物動態に種差が存在することから、薬物動態学的な手法により種差を補完するよう、計算方法を改良することも考えられるが、現時点では、ヒト内部被ばく量推定のために如何なる国際的に認められた方法を選択するかについては、個別に専門家の意見を求めるべきである。

5. 被験物質の品質管理に対する考え方

(1) 基本的考え方

マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち、標識していない被検物質については、「2. マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている試験で用いたものと同じロットで実施する

ことが望ましい。また、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準について（平成9年3月31日薬発第480号、以下「治験薬GMP」という。）」の遵守が求められる（注5-1, 5-2）。更に、ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、 ^{14}C 放射性標識体や標識していない被験物質とはその製造方法や使用する設備等が異なる。このような状況を踏まえ、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理については、以下の考え方を基本とすべきである。

- ① 放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合、標識していない被験物質の品質管理を基本として、当該製造工程の差異が品質に如何なる影響を及ぼすかについて検討する必要がある（注5-3）。特に、未知の不純物の有無や不純物の毒性等プロファイルに関する検証、不純物に有意な放射活性が無いこと、放射性標識体が適切な放射化学的純度を有していることの確認等を行う必要がある。
- ② 一般に、放射性標識体による非臨床試験の実施は困難であり、標識していない被験物質による非臨床試験の結果は、厳密には放射性標識体そのものに関する結果とは言い難い。このような場合、上記「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」に基づく内部被ばくに関する評価及び上記①の品質管理を行うことにより、当該放射性標識体と標識していない被験物質は同等のものとして取り扱い、標識していない被験物質にかかる非臨床試験に関する知見をもって放射性標識体に外挿するとの考え方に基づきマイクロドーズ臨床試験を実施する必要がある。このことについては、欧米においても同様の考え方に基づきマイクロドーズ臨床試験が実施されている。
- ③ マイクロドージング臨床試験に用いる被験物質については、放射性標識体であっても、繰り返し何回も製造するケースはまれであり、むしろ1回の製造で必要量を賄うケースが一般的と考える。このような場合の品質管理としては、繰り返しの大量生産を前提としたバリデーションによるのではなく、ベリフィケーションの実施が妥当と考えられる場合もあり、工程ごとにその妥当性を検証した上で実施すべきである。その詳細については現在検討中の治験薬GMPの関係規定を参考とすべきである。

注5-1：治験薬GMPについては、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書（平成19年7月27日）」において「治験の特性を

考慮した品質確保が可能となるよう、見直しを図ることが必要である」との指摘を受け、必要な見直しを行っているところであり（平成19年11月末現在）、見直し後の治験薬GMPを参考にすべきである。

注 5-2：治験薬GMPにかかる欧米の状況として、FDAは、2004年、今後のGMPについて”risk-based approach（リスクの高低に応じ厳格な対応を求める考え方）”を基本的考え方とする報告書¹¹⁾をとりまとめた。ICHにおける品質に関するガイドライン検討に際してもFDAはこの考え方に基づき議論に臨んでいる。なお、FDAは、2006年、治験の第I相試験に用いる治験薬のGMPに関し、従来よりも柔軟な対応のあり方について、具体的にガイダンス案¹²⁾により示したが、未だ最終決定されていない。また、EMAの2005年のガイドライン¹³⁾によると、治験薬の品質管理としては、GMPの全ての規定が適用されるものではなく、開発段階に応じた柔軟な管理が求められるべき旨言及している。

注 5-3：ポジトロン放出性核種放射線標識体については、その製造に当たり自動合成装置を使用するなど、一般に標識していない被験物質と同一の製造工程とはならない。特に自動合成装置を使用する場合、装置全体が閉鎖系になっていることが多いことなど、治験薬GMPで求められているバリデーションの実施等は事実上困難である。なお、治験薬GMPにおいて規定されているバリデーションとは、治験薬製造にかかる構造設備及び手順、工程その他治験薬の製造管理及び品質管理に関する方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化するものである。このことにより、目的とする品質に適合する治験薬を恒常的に製造できることとなる。

（2）測定方法に応じた留意事項

マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理に当たっては、その測定方法の違いに応じて、以下の点に留意する。

① AMSを用いて測定する場合

この場合、 ^{14}C としての投与量は、通常、 10^{-18}g 以下と非常に微量であることから、被験者に投与する被験物質としては、 ^{14}C 放射性標識体を標識していない被験物質で希釈して製造する。このため、その品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要があるが、当該希釈工程の品質管理については、ベリフィケーションによることが適切と考えられる。また被験物質を静脈内投与する場合、 ^{14}C 放射性標

識体を標識していない被験物質で希釈するプロセスについても、無菌性を担保する品質管理が必要である。

② LC/MS/MSで測定する場合

この場合、放射性標識体ではなく、標識していない被験物質を微量、被験者に投与することから、その品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要がある。

③ PETで測定する場合

この場合に用いる放射性同位元素としては、 ^{11}C 、 ^{18}F その他のポジトロン放出核種であり、その半減期は極めて短い。したがって、当該放射性標識体の品質管理については、可能な限り治験薬GMPを遵守した上で、以下の事項を実施することが必要である。

ア. 目的とする放射性標識体の標識前の化合物（前駆体）の純度を確認する。

イ. 目的とする放射性標識体及び放射性を有しない同種の元素を被験物質に標識した化合物（例えば、目的とする被験物質が ^{18}F 放射性標識体である場合、 ^{18}F のかわりに放射性を有しない ^{19}F を標識したもの）をそれぞれ合成し、LCやLC/MS等を用いて、両者の保持時間が一致することを確認する。

また、PETで測定する場合、半減期が極めて短い核種を用いることから、最終製剤で確認できる検査項目は限られており、その実施に当たっては以下の点に留意すべきである。

ア. 製造工程において、エンドトキシンその他の不純物が混入しないよう、必要な品質管理を行う。

イ. 無菌試験などの生物学的検査については、必ずしもロット毎の試験実施を要求するものではない。この場合、ベリフィケーションとして、事前に同じ方法で製造した製品の無菌試験を実施し、同工程における品質に問題がないことを確認する必要がある。

ウ. 試薬等の原材料を最終製剤から除去する目的で分離精製する工程を追加するなど、従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、治験薬GMPを遵守するほか、当該製造工程により得られた被験物質による非臨床試験をあらためて実施する必要がある。

エ. 合成装置を用いて製造する場合、当該装置を閉鎖系にするなど、無菌性が担保できるよう、適切な品質管理を実施すべきである。（注5-6）。

注 5-6：FDG 製剤（ ^{18}F で標識したフルオロデオキシグルコース製剤）の品質管理に関しては、日本核医学会及び日本アイソトープ協会がそれぞれ基準^{15,16)}を定めている。また、これら基準以外にも、研究用に繁用されている基準¹⁷⁾がある。これらは、FDG など使用経験の多い製剤に関する自主基準として位置づけられるものであり、マイクロドーズ臨床試験の対象となる被験物質に対しては個別状況に基づきあらためて必要な品質管理の手法を検討すべきである。

(3) 治験薬の交付

ここでは、被験物質の委託製造と関連して、その交付に関する留意点について述べることとする。

GCP 省令第 17 条第 2 項においては、やむを得ない事由があるときを除き、治験依頼者は治験薬について第三者を介在させることなく、直接実施医療機関に交付しなければならないとされている。しかしながら、マイクロドーズ臨床試験において、半減期が極めて短い放射性標識体を用いる場合、治験依頼者は放射性標識体の合成等の被験物質の製造及び実施医療機関への交付について、これを外部事業者に行わせざるを得ない場合がある。また、被験物質の製造を実施医療機関において行わなければならない場合もある。このような場合には、GCP 省令第 17 条第 2 項に規定する「やむを得ない事由」に該当するものとして、次のような考え方に従って行うべきである。

- ① 治験依頼者が外部事業者又は実施医療機関に被験物質の製造又は交付を委託する場合、治験依頼者は、委託に係る業務に関し、GCP 省令第 17 条第 1 項の規定（治験薬の品質確保のために必要な品質管理等が可能であること）を遵守できる外部事業者又は実施医療機関に委託すること。
- ② 委託に当たり、治験依頼者は GCP 省令第 12 条第 1 項の規定に準じ、これら業務を委託する外部事業者又は実施医療機関との間で文書により必要な契約を行うこと。例えば、当該委託に係る業務の範囲、業務の手順、当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを治験依頼者が確認できる旨等について規定すること。

6. その他の留意事項

マイクロドーズ臨床治験については、薬事法に基づく治験として GCP 省令その他の関係法令を遵守する必要がある。以下に関連する留意事項について