

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン」の 作成に関する研究

平成21年度 総括研究報告書
(H21-医薬-指定-035)

研究代表者 久保 敦 司

研究分担者 油野 民雄
 荒野 泰
 日下部 きよ子
 窪田 和雄
 小泉 潔
 佐治 英郎
 中村 佳代子
 西村 重敬
 橋川 一雄
 本田 憲業
 間賀田 泰寛

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	・ ・ ・ ・ ・ 3
II. 分担研究報告	・ ・ ・ ・ ・ 5
III. 研究成果の成果物一覧	・ ・ ・ ・ ・ 6

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

「診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン」の作成に関する研究

研究代表者 久保 敦司 (国際医療福祉大学・教授)

研究要旨

我が国初となる『診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン (案)』を作成した。本ガイドライン (案) は臨床にて使用する診断用の放射性医薬品を開発するに際して、その評価基準を決めるものである。欧米で公表されている画像診断等の臨床評価ガイドラインを精査して、核医学診断に関わる技術や一般治療薬の世界的開発状況を把握し、我が国の臨床核医学診断の現状に即した評価項目を設定した。診断用放射性医薬品を投与された被験者、並びに、その周囲への被ばくに対して慎重な考慮も組み込んでおり、有効で安全な診断用放射性医薬品が国民に迅速に提供できるようになったと考える。本邦初のガイドラインに基づいて臨床試験を実施することにより、データの信頼性が向上し、適切に承認審査が行われるようになること期待する。

研究分担者

油野 民雄 (旭川医科大学・教授)
荒野 泰 (千葉大学大学院・教授)
日下部 きよ子 (東京女子医科大学・名誉教授)
窪田 和雄 (独立行政法人国立国際医療センター病院・医長)
小泉 潔 (東京医科大学・教授)
佐治 英郎 (京都大学大学院・教授)
中村 佳代子 (日本アイソトープ協会・室長)
西村 重敬 (埼玉医科大学・教授)
橋川 一雄 (国立病院大阪南医療センター・医長)
本田 憲業 (埼玉医科大学・教授)
間賀田 泰寛 (浜松医科大学・教授)

A. 研究目的

画像診断薬に関する臨床評価ガイドラインは、欧米では既に作成されており、また、近年改訂作業も進められている。我が国では、一般治療薬の臨床評価ガイドラインは数多く、作成・改訂されているが、体内診断薬等についてのガイドラインは確立されていない。欧米のガイドラインを単に外挿することは、我が国の放射性物質の取り扱い規制などと乖離する可能性もあり、必ずしも得策

とは言えない。また、放射性診断薬としての特異性と近年の必要性を鑑みると、我が国独自のガイドラインの作成が急務とされた。本研究では、最近の医学的知見と診断技術の進歩を加味し、放射線被ばくを国際的標準に基づいて考慮して、本邦の核医学診断に直結できる実践的なガイドラインを作成することを、最終的な目的とした。

B. 研究方法

研究は以下の方法で進めた。

1. 従来の画像診断に関する報告、並びに、欧米でのガイドラインやガイダンスを調査研究した。
2. 最新の核医学画像の進歩を踏まえて、日本において実行が可能となる臨床評価デザインを組み立てるよう、検討した。
3. 放射性医薬品を投与する事により、避けることのできない医療被ばくについて慎重に検討した。特に、我が国における放射性物質の取り扱い規制、及び、国際標準の BSS (Basic Safety Standards) 指針との間で整合性をとることを重視した。

4. 既に臨床にて使用されている放射性医薬品をモデルとして、ガイドライン(案)にある試験デザインをシミュレートして、検証を重ねた。

これらの諸検討を 10 回の班会議 (6 回の小班会議を含む) にて行った。内 2 回の班会議には、厚生労働省医薬品食品局審査管理課、審査官の同席を得て行なった。原案は厚生労働省医薬品食品局審査管理課、および、独立行政法人医薬品医療機器統合機構の専門家の校閲を受けて、更に、行政担当者の意見に基づいて、文言の修正と全体構成の変更を行い、今回の最終的草案を完成した。

C. 研究結果と考察

診断用放射性医薬品の特徴を明確にするとともに、その使用目的を、現在の核医学診断の必須性から論じ、[核医学診断] としての意義を明瞭にした。

即ち、放射性医薬品の投与後の体内動態がいかに、科学的根拠に基づいているかを確認した結果、臨床診断が

- ① 一つ以上の一定の臨床状況における特定の疾患や病態を検出する事
- ② 複数の疾患や病態に共通してみられる生化学的・生理学的・分子生物学的な機能を評価する事
- ③ 患者の治療方針を選択し、治療経過を追跡する事

という、有意義な情報 (エビデンス) を与えるものであることを強調した。

一方、放射性医薬品の特徴として

- ① 効果・効能は、化合物が標的部位へ特異的に集積し、その RI からの光子や陽電子からの消滅放射線を検出することに基づいている事
- ② 効果・効能は化合物の薬理作用の発現に基づくものではない事
- ③ 投与量が極微量であり、生体に影響を及ぼす可能性が極めて低い事
- ④ 単回投与である事

などを列挙して、放射性物質としての被ばくは避けられないことを慎重に考慮しており、また、被ばく量は非常に低いことを確認した。

非臨床試験の進め方に関しては、一般治療薬のそれに倣うことを原則としながらも、放射性医薬品としての上記の特徴を考慮して、必要にて最小限の試験項目と試験デザインを検討した。その結果、臨床試験への移行を速やかに行うことができるようになったと考える。

臨床評価方法に関しては、評価に関する基本的考え方から、検討を開始した。即ち、一般治療薬とは異なり、画像診断薬の場合は、画像から得られる情報が正確であるかも問われる点を鑑み、今後の医療機器の発展に十分適合できることを確認した。

また、診断結果の評価については、[真のスタンダード] の理論的重要性と、実務の可能性とを比較議論した。

臨床試験のデザインは、被験者への被ばくを最大限に考慮して、この点を優先的にとりこむ内容とした。即ち、被験者への被ばく量を可能な限り低くするデザイン、特に、用法・用量設定に関して、慎重に検討した。

D. 結論

『診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン (案)』を作成すると同時に、検討した内容、背景、理論的根拠を明確にするために、あえて、解説を付属させた。

本ガイドライン (案) はこれに関連する[マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス]と乖離することがないように、組み立てられている。また、バイオマーカーを利用した新しい治療技術・医薬品の開発に際して、放射性薬剤を人に投与する基準の作成にも繋がるものであることを確信している。総じて、医療技術・診断技術・薬剤の開発に関する処々の医学的研究に貢献する事にもなると考える。

有用な診断用放射性医薬品を速やかに臨床に使用できるようになり、疾病の診断技術が向上し、薬剤の開発が促進されることは、国民の医療・福祉に直結して、医療費節減政策の一端も担うことになると期待される。

厚生労働省科学研究費補助金分担研究報告書

本研究では、個々の分担研究は行っていない。

研究成果の成果物一覧

診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン（案）

付属：診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン（案）：解説・用語解説・参考文献

・・以上、別紙2

200940082A (2/2)

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン」の
作成に関する研究

平成21年度 総括研究報告書
(H21-医薬-指定-035)

研究代表者 久保 敦司

研究分担者 油野 民雄
 荒野 泰
 日下部 きよ子
 窪田 和雄
 小泉 潔
 佐治 英郎
 中村 佳代子
 西村 重敬
 橋川 一雄
 本田 憲業
 間賀田 泰寛

平成 22 (2010) 年 5 月

診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン(案)

平成 22 年 3 月

目 次

1. 緒言
2. 診断用放射性医薬品の特徴
3. 非臨床試験
 - 3.1 非臨床試験の進め方
 - 3.2 非臨床試験の被験物質
4. 臨床評価方法
 - 4.1 評価方法に関する基本的考え方
 - 4.2 有効性評価
 - 4.2.1 画像所見から得られる評価
 - 4.2.2 治験担当医師による画像評価(施設評価)
 - 4.2.3 第三者による画像評価(盲検下評価)
 - 4.2.3.1 画像評価者
 - 4.2.3.2 画像評価における無作為化
 - 4.2.3.3 画像評価における情報の開示
 - 4.2.3.4 画像評価の方法
 - 4.2.4 真のスタンダード
 - 4.2.5 統計解析
 - 4.2.5.1 画像評価の信頼性の評価
 - 4.2.5.2 診断性能の評価
 - 4.2.5.3 診断性能の比較
5. 臨床試験
 - 5.1 第Ⅰ相試験
 - 5.1.1 目的
 - 5.1.2 治験責任医師等及び実施医療機関
 - 5.1.3 対象被験者
 - 5.1.4 試験デザイン
 - 5.1.4.1 用法・用量
 - 5.1.4.2 安全性
 - 5.1.4.3 薬物動態及び吸収線量
 - 5.2 第Ⅱ相試験
 - 5.2.1 目的
 - 5.2.2 治験責任医師等及び実施医療機関
 - 5.2.3 対象被験者
 - 5.2.4 試験デザイン
 - 5.2.4.1 用法・用量
 - 5.2.4.2 有効性

5.2.4.3 安全性

5.3 第Ⅲ相試験(検証的試験)

5.3.1 目的

5.3.2 治験責任医師等及び実施医療機関

5.3.3 対象被験者

5.3.4 試験デザイン

5.3.4.1 用法・用量

5.3.4.2 比較対照

5.3.4.3 有効性

5.3.4.4 安全性

1. 緒言

本ガイドラインは、診断用放射性医薬品の開発に際して必要な非臨床試験項目、臨床試験の計画、実施及び評価方法等について、一般指針をまとめたものである。

医薬品の非臨床試験及び臨床試験の実施方法については、日・米・EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：以下、ICH）の各ガイドライン、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、GCP）などわが国の基準・規則に従うことが原則である。しかし、診断用放射性医薬品は以下に述べるように、一般の医薬品とは異なる特徴を有するので、その開発に際しては、これらの特殊性を十分に考慮した上で進める必要があり、一般的な医薬品における標準的な非臨床試験、臨床試験の手法を一律に適用すべきではないと考える。欧米では、既に「診断薬の臨床評価に関するガイダンス」が提示され、それに沿って診断用放射性医薬品が開発されている（参考文献参照）。わが国においても、診断用放射性医薬品の特徴を考慮した上で、開発される診断用放射性医薬品の標準的臨床評価法を示す必要があるとの判断から、本ガイドラインの作成に至った。

診断用放射性医薬品は、脳、肺、心臓、骨、腎、肝、腫瘍、又は、炎症など多岐にわたる臓器の機能評価、疾患の描出に用いられているが、本ガイドラインは一般的な枠組みを示したものであり、詳細については開発する診断用放射性医薬品の対象疾患領域に応じて適切な評価項目、実施及び評価方法を検討する必要がある。また、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではない。

2 診断用放射性医薬品の特徴

放射性医薬品とは、薬事法第2条第1項に規定されており、原子力基本法第3条第5号に規定される放射線を放出する医薬品であり、ラジオアイソトープ（以下RI）を構成元素を持つ非密封の化合物およびそれらの製剤のことを言う。本ガイドラインにて扱う「診断用放射性医薬品」とは、体内に投与して、RIから放射される光子、または、陽電子¹を検出することで、臨床診断を行うための放射性医薬品を指している。

臨床診断とは、以下の三点、又は、その複合したことを意味している。

- 一つ以上の一定の臨床状況における特定の疾患や病態を検出する。
- 複数の疾患や病態に共通してみられる生化学的・生理学的・分子生物学的な機能（機能低下や亢進など）を評価する
- 患者の治療方針を選択し、治療経過を追跡する。

診断用放射性医薬品は以下のような特徴を有する。

- 効能・効果は、化合物が標的部位へ特異的に集積し、そのRIからの光子を検出することに基づいており、決して、化合物の薬理作用の発現に基づくものではない。
- 多くの場合は、投与量が、マイクロドーズ臨床試験（以下、MD試験）に適用されるレベルの極微量であり、生体に影響を及ぼす可能性が低い。
- 原則として単回投与である。
- 放射線被ばくの観点からも用量を決める必要がある。

¹ 正確には、陽電子からの消滅放射線を意味する。

3. 非臨床試験

3.1 非臨床試験の進め方

非臨床試験は、①対象疾患に対して有効性のある医薬品のスクリーニング、②医薬品の特性の明確化、③ヒトに投与するに際しての安全性の検討、④薬物相互作用の検討、⑤適切な臨床試験デザイン構築のための情報収集等のために求められるものである。

治験に用いる薬物（以下「治験薬」という）をはじめてヒトに投与するには、それに先だつて治験薬に関する非臨床資料を十分に検討し、ヒトにおける有効性及び安全性を予測しておくことが必要である。検討すべき資料としては、以下のような項目（①～⑥）が含まれるが、非臨床試験は「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」など、適切なガイドラインに従い、適切な実験系を選択して行う。臨床試験の段階に対応して、これらの資料が整備されていなければならない。

しかし、診断用放射性医薬品の場合は：

- 用量は、放射能量（単位：MBq）と重量（単位： μg ）との双方で表現することがある。生体内分布の経時的变化を除き、放射能量は時間の経過とともに物理学的半減期に従い減少するが、重量は不変である。従って、放射性医薬品の投与量（放射能量）は、調製から投与までの待ち時間により調節することが可能である。また、RI から放射される光子などを検出する撮像機器は非常に感度が高いので、検討する診断用放射性医薬品の用量も微量の放射能量であり、極微量の重量である。
- 効能・効果は、化合物が標的部位へ特異的に集積することに基づいているので、薬理作用の発現に基づくものではない。
- 多くの場合は、有効成分の投与量が非常に微量であり、生体に影響を及ぼす可能性が低い。
- 原則として単回投与である。

などの特性を有する。

「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」では、科学的に正当な理由が示される場合には、放射性医薬品の毒性の資料及び吸収、分布、代謝、排泄の資料の一部の添付を省略する事ができるとあり、また、投与量がMD試験で適用される用量範囲にある限りは、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に示される要件をそのまま適用できる。

なお、被ばく評価は、RI 標識化合物を用いる非臨床試験における薬物動態試験（体内分布試験）の結果をヒトに外挿し、ヒトにおける推定吸収線量、及び、実効線量をMIRD法により算出することで可能となる。

- ① 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
- ② 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料
- ③ 安定性に関する資料
- ④ 薬理作用に関する資料
 - 1) 効力を裏付ける試験 (*in vitro*, *in vivo*)

- 2) 副次的薬理・安全性薬理^{《解説1》}
 - 3) その他の薬理
- ⑤ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
- 通常取得される薬物動態情報（動物およびヒトの薬物代謝に関する *in vitro* 試験成績および動物の暴露データ）に加え、第 I 相試験までに、薬物動態試験（体内分布試験）の結果から、ヒトでの推定吸収線量および実効線量を算出する。
- ⑥ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料
- 1) 単回投与毒性
 - 必ずしも毒性試験で最大耐量を得る必要はなく、予定臨床投与量に比して十分高い投与量までの安全性が確認されていれば、必要かつ十分である^{《解説2》}。
 - 第 I 相試験までに反復投与毒性試験が実施されていない場合は、第 I 相試験までに少なくとも 1 種の哺乳動物（通常、げっ歯類）での拡張型単回投与毒性試験を実施する必要がある。
 - 第 I 相試験までに、2 種の哺乳動物（1 種は非げっ歯類）を用いた 2~4 週間の反復投与毒性試験が実施されている場合は、通常の単回投与毒性試験で差し支えない。
 - 反復投与毒性試験が GLP 基準で適切に実施されたものである場合は、当該単回投与毒性試験は GLP 基準で実施された試験でなくてもよい。
 - 2) 反復投与毒性
 - 臨床試験が単回投与で実施され、適切に拡張型単回投与毒性試験が実施されている場合は、必ずしも第 I 相試験の前に反復投与毒性試験成績を必要としない。ただし、総投与量が 500 μ g 以下、最大 5 回投与でかつ各用量 100 μ g 以下(各用量 NOAEL の 1/100 未満)の場合には、げっ歯類(1 種)7 日間の反復投与毒性試験を実施する必要がある。
 - 2~4 週間の反復投与毒性試験で差し支えない^{《解説3》}。
 - 最高用量は予定臨床投与量に比して十分高い投与量での安全性が確認されていれば、十分と考える。
 - 3) 生殖発生毒性

拡張型単回投与毒性試験や反復投与毒性試験において適切に実施された生殖器官の病理組織学的検査等で異常が認められず、遺伝毒性に関する情報や化合物の構造、分布の機序等からも生殖能に対する懸念がない場合には、生殖発生毒性試験の実施は必ずしも必要ではない^{《解説4》}。
 - 4) 遺伝毒性

十分な科学的根拠がある場合は、遺伝毒性試験は必要ではない。但し、何らかの構造活性相関情報があれば臨床試験届け時に提出することが必要である^{《解説5》}。
 - 5) 局所刺激性

3.2 非臨床試験の被験物質

診断用放射性医薬品である「RI を構造元素としてもつ有効成分」を被験物質として評価することは容易でない^{《解説 6》}。

- i. 効力を裏付ける試験、副次的薬理試験および薬物動態試験に用いる被験物質としては、有効成分又は有効成分と同一の構造を有する非放射性化合物、又は、それを適当な放射性核種で標識した化合物を用いる。
- ii. 安全性薬理試験および毒性試験に用いる被験物質としては、有効成分と同一の化学構造を有する非放射性化合物を用いる。但し、有効成分と同一構造の非放射性化合物を得ることが不可能な Tc-99m 標識製剤などの場合は、標識前のリガンドを用い、有効成分の安全性評価に代えることができるものとする。

なお、有効成分以外の非放射性成分の 1 回の予定臨床投与量が MD 試験で適用される最高用量を超える成分については安全性の評価を行うことを推奨する。

4. 臨床評価方法

4.1 評価方法に関する基本的考え方

診断用放射性医薬品の有効性は、画像から得られる情報が正確であること、及び、その情報に臨床的意義があることの2点から示す。

治験薬によって得られる情報が正確であるか否かは、第Ⅲ相試験において検証する。患者の最終診断や病態等で表わされる真のスタンダード（4.2.4を参照）情報と画像評価の結果とを比較し、感度、特異度等の診断性能の指標にて評価する。真のスタンダードを得ることが困難である場合は、既存の診断技術による所見と一致するか否かから、情報が正確であるかを推定する。ただし、所見が一致しない場合は、他の検査結果や経過観察等を含めて、総合的にその特性を明らかにすることが望ましい。

治験薬と同種の情報を与える技術が既に存在し、その臨床的意義が確立している場合は、既知の医学薬学的知見から、治験薬によって得られた情報の臨床的意義を推論することができる。また、当該技術との比較試験を実施し、その結果から推測することも可能である。

治験薬によって得られる情報の臨床的意義を示す方法については、治験の計画段階で十分検討しておく必要がある。

4.2 有効性評価

4.2.1 画像所見から得られる評価

診断用放射性医薬品の画像については、客観的画像所見、画像解釈、および、主観的画像所見により評価する。治験薬の適応や臨床現場で想定される利用法を勘案し、臨床試験の目的に応じて、これら所見から得られる[主要評価項目]、[副次評価項目]として設定する。

客観的画像所見とは、ターゲット/バックグラウンド比、撮取率、または、病変の大きさ・数等のように、客観的に測定できる画像所見をいう。この場合、ROI（関心領域）の設定方法、病変の大きさの測定方法等、画像所見の測定値に影響しうる要因を予め規定しておく必要がある。客観的画像所見から臨床的意義が明らかである場合は、その所見を検証的試験の[主要評価項目]とすることが可能であるが、更なる解釈が必要な場合は、[副次評価項目]にすることが望ましい。

画像解釈とは、病変の有無、病変の性状（良性/悪性、虚血の程度等）など、客観的画像所見に基づいて、臨床的に判断されるものをいう。画像解釈は、それ自体が臨床的意義を持つものであり、検証的試験の[主要評価項目]として取り入れることができる。

主観的画像所見とは、評価者の経験などから感じ取れる診断の確信度などをいう。検証的試験の[副次評価項目]として取り入れることができる。

4.2.2 治験担当医師による画像評価(施設評価)

治験担当医師による画像評価結果は、通常、有効性の[副次評価項目]となる《解説7》。

4.2.3 第三者による画像評価(盲検下評価)

施設評価におけるバイアスを回避する方策として、第三者による盲検下での画像評価（盲検下読影）を推奨する《解説8》。第三者による盲検下読影に基づく診断性能（感度、特異度等）は、臨床現場とは異なった条件で得た結果であることを考慮して、その値の解釈に留意する

必要がある。

4.2.3.1 画像評価者

客観性と再現性を担保して画像評価を行うためには、実施医療機関から独立した少なくとも二人の評価者（可能であれば三人以上）を必要とする。それぞれの評価者が、他の評価者とは独立して画像評価を行う。

4.2.3.2 画像評価における無作為化

第三者による画像評価では、評価順序によるバイアスを避けるために、無作為の順序で画像評価を行う。

4.2.3.3 画像評価における情報の開示

第三者による画像評価を行う場合は、画像上の被験者を特定できるような情報は全て匿名化しておく。情報開示のレベルと範囲については、事前に試験計画書に規定しておく。

画像評価における情報の開示を、その程度により以下の4つに分類する。

① 完全盲検化

選択・除外基準等の治験の実施方法、患者の背景情報（病歴、臨床検査結果、他の画像検査結果等）、および、最終的な結果（真のスタンダードによる評価結果、最終診断、患者の転帰等）などの情報を評価者に与えない。

② 情報の部分的盲検化

評価者に画像評価に必要な患者の背景に関する情報は提供するが、最終的な結果に関する情報は与えない。

③ 段階的非盲検化

臨床現場で起こりえる診断アルゴリズムを想定して、評価者に与える情報を徐々に増やしながら読影を行う。どの段階の画像評価が主要な評価項目であるか、事前に試験計画書に規定しておく必要がある。

④ 非盲検化

被験者を特定できる情報を除き、すべての情報を与えて評価する。

4.2.3.4 画像評価の方法〈解説9〉

① 個別の画像評価：治験薬による画像、そして比較対照とする画像について、それぞれ独立して評価する。

② 組合せによる画像評価：異なる画像を同時に（又は、ほぼ同時に）評価する。

4.2.4 真のスタンダード

真のスタンダードとは、治験薬が評価しようとする疾患や病態の真の状態を、治験薬とは独立して評価することが可能な（又は、可能と考えられている）指標であり、下記のようなものが真のスタンダードとなりうる。

- 妥当性が確認されている検査結果
- 追跡調査の結果又は臨床転帰（検査時点での真の状態の代替として）
- 臨床所見と検査結果との組合せ

真のスタンダードは慎重に選択し、治験薬による診断とは独立に設定されなければならない〈解説10〉。施設間あるいは評価者間のばらつきを最小化するために、真のスタンダードの内

容、実施時期、判定基準等について、あらかじめ試験計画書に規定しておく必要がある。

4.2.5 統計解析

有効性の評価では、バイアスを最小にして精度を最大にするために、試験計画時において適切な統計解析計画を立案し、これを試験計画書に明記することを推奨する《解説 11》。

4.2.5.1 画像評価の信頼性の評価

治験薬の画像評価の信頼性は、再現性のある画像評価結果が得られることによって担保する《解説 12》。

4.2.5.2 診断性能の評価

画像診断薬の診断性能を示す指標としては、感度、特異度、陽性的中率 (Positive Predictive Value)、陰性的中率 (Negative Predictive Value) 等がある。感度と特異度については信頼区間を算出することを推奨する《解説 13》。

4.2.5.3 診断性能の比較

治験薬と比較対照となる診断技術の診断性能の比較では、それぞれの診断法による結果と真のスタンダードとの一致性を比較する《解説 14》。

5. 臨床試験

診断用放射性医薬品の開発において、想定している臨床での適応疾患が複数ある場合には、個々の疾患を有する被験者群が適応疾患種数だけ必要である。しかし、複数の疾患に共通の病態、あるいは、共通の生化学的、生理学的、分子生物学的、免疫学的変化等（共通要因）を診断するように意図された診断用医薬品の開発では、代表的疾患の患者集団のみを用意すれば足りる場合がある。この場合、共通要因が複数の疾患に存在することは、既知の医学的知識や、実証的な研究等により、確実であると立証されている必要がある。代表的疾患以外の疾患については、可能であれば探索的試験において少数例の個別症例データを収集し、評価しておく《解説 15》。

診断用放射性医薬品は、ほとんどの場合、非常に少ない（マイクログラム、あるいは、それ以下のオーダーでの）薬物量で検査目的を実現できるため、診断用放射性医薬品は薬理作用の用量反応曲線の下限域で投与されることになる。従って、薬物量依存性の有害事象を起こしにくい。一方、診断用放射性医薬品の用量（放射エネルギー）を規定する因子は、通常、放射線が被験者に与える被ばく量と、被験者が安静状態を保ちながら良質な画像を得るのに要する至適撮像時間との二つである。投与する放射エネルギーを増加することで撮像時間が短縮されるが、その一方で被験者の被ばく量は増加する。第Ⅲ相試験までの間に、被ばく量と撮像時間の両面から適切な投与量を設定しておく必要がある。

ただし、診断用放射性医薬品は臨床開発の段階での如何に拘わらず、投与量、投与回数、投与期間が増加することはないので、診断用放射性医薬品の臨床試験は治療薬の臨床試験とは異なって、それに適した形式、内容であることが望ましい。

なお、以下臨床試験に関しては、用量、投与量は『放射エネルギー』で表現する。

5.1. 第Ⅰ相試験

5.1.1. 目的

第Ⅰ相は、非臨床試験で得られた情報をもとに、治験薬をヒトに投与する臨床開発の初期の段階である。第Ⅰ相試験の主要な目的は、治験薬の用法・用量、安全性、薬物動態、吸収線量、画像収集の手法、画像評価基準の策定である。また、補足的な目的として、臨床での使用方法を想定した撮像方法を検討することもできる。海外ですでに臨床試験が実施され、信頼できる治験薬の臨床試験成績が入手できる場合は、これら成績の活用も考慮する。

5.1.2. 治験責任医師等及び実施医療機関

放射性医薬品の取り扱い及び評価に十分な知識・経験を有する医師及び臨床薬理学に精通した医師が共同して実施することが望ましい。試験の遂行に必要な機器及び体制が完備し、当該治験で使用する核種の使用許可を有し、被験者に対する十分な観察と管理ができ、緊急時にも十分な措置のできる医療機関にて行う。

5.1.3. 対象被験者

原則として、健康な成人男性を対象とする。女性を対象とする場合は、妊娠可能でない女性とする。重篤な疾病を有しない高齢者を対象とする場合には、「高齢者に使用される医薬品