

の臨床評価方法に関するガイドライン」を参照し、慎重な配慮のもとに行う。海外で信頼できる治験薬の臨床試験成績が入手できる場合などでは、その成績の評価に基づいて、患者を対象とすることが可能な場合がある。いずれの場合も、被験対象とする集団における薬物動態学的特性の変化等も考慮して、被験者の安全を確保して計画・実施する。

5.1.4. 試験デザイン

第 I 相試験は、通常、単回投与で実施する。

第 I 相試験では被ばく線量の評価のための被験者の全身画像を経時的に撮像する必要がある。これに加えて、臨床での使用方法を想定した撮像方法（標的部位の SPECT 像の撮像等）を検討することも可能である。この検討により、第 I 相試験の段階で、以降の臨床試験における用量の予備的検討や、画像データ収集・処理条件に関する情報を得られる場合がある。また、臨床での使用方法を想定した撮像方法により、健康な被験者で得られたデータは、正常対照の情報となり、カットオフ値の設定の参考となりうる。

5.1.4.1. 用法・用量

被験者の不要な被ばくを避けるために、単回投与を考慮する。非臨床試験の毒性試験成績及び非臨床試験より推定されるヒトでの吸収線量に基づき、また、同一核種を用いた既承認放射性医薬品の投与量、吸収線量を参考として、安全で有効と想定される最大用量を選択する。

用法・用量の設定の観点からは複数用量設定する必要があるが、被験者の被ばくを避けるため、可能な限り少ない用法・用量群を設定することが望ましいと考えるので、海外臨床試験の成績が利用できる場合は、その安全性、吸収線量及び有効性データに基づいて、投与量を選択することができる。

第 I 相試験の結果から得られた投与量を[第 I 相で得た安全に投与できる用量]と定める。

5.1.4.2. 安全性

治験薬投与前後に問診、診察などを行い、報告された自覚症状、他覚的所見及び検査所見より有害事象を収集し、治験薬の安全性を評価する。一般的な検査・観察項目は、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）であるが、非臨床検査成績や先行する臨床試験成績等を参考にして、必要な場合は、検査項目を追加する。問診の実施時期、回数、観察期間は、予想される薬剤の作用機序や薬剤特性を考慮し設定する。

5.1.4.3. 薬物動態及び吸収線量

有効成分の体内動態を明らかにするために、血中濃度を経時的に測定し、血中濃度－時間曲線下面積（AUC）、クリアランス、分布容積、半減期等の薬物動態パラメータを求め、治験薬（有効成分）の薬物動態学的プロファイルを明らかにする。また、尿中排泄、必要な場合は糞便中排泄を測定する。

また、薬物動態の検討から得られた臓器・組織の放射能分布率および尿中放射能排泄率をもとに、MIRD 法を用いて、主要臓器・組織の吸収線量及び実効線量を算出する。

5. 第 II 相試験(探索的試験)

5.2.1 目的

第Ⅱ相試験の主要な目的は、非臨床試験から予測した開発コンセプトをヒトで確認し、第Ⅲ相試験のための用法・用量の設定および安全性を検討する事である。また、第Ⅱ相試験結果の探索的な解析によって、第Ⅲ相試験の評価項目、対象患者群、対象患者数、診断基準などを設定することが可能である。

5.2.2 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対象疾患領域に専門知識を有する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が使用可能で、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。

5.2.3 対象被験者

第Ⅱ相試験では、予定される対象疾患における様々な病態の患者集団を対象とすることができる。

通常は、第Ⅲ相試験の試験デザインを設定するため、第Ⅲ相試験で予定される集団を対象被験者として、治験薬の診断能を推定する。しかし、第Ⅲ相試験の対象被験者の診断が未確定である症例（例えば、臨床症状等から予定される対象疾患を疑う段階）を予定している場合は、第Ⅱ相試験で同様の被験者集団を対象とすることは困難な場合がある。この場合、治験の科学的妥当性と実施可能性を十分に検討し、予定される対象疾患において、診断すべき部位や機能の異常があること、又は、異常がないことが他の診断方法（組織診断、画像診断、追跡調査）などで確認されている集団を対象として診断能を推定し、第Ⅲ相試験における試験デザインの根拠とすることが可能である。

5.2.4 試験デザイン

5.2.4.1 用法・用量

第Ⅱ相試験においては、複数用量を実際に投与し用量間の比較評価を行うことで、用量設定根拠とすることが必要である。但し、投与放射エネルギー、放射能分布、画質、診断性能に関する情報と検証試験の主要評価項目の関係が明確であり、適切な検証仮説が立案できる場合は、診断用放射性医薬品では、画質は標的から放出される光子又は陽電子数に依存するため、収集データ量（収集カウント）を変えて作成した画像を評価することで、実際に複数の投与放射エネルギーを用いることなく投与放射エネルギーと画質や診断性能の関連性評価が可能と考える。

具体的には、まず、[第Ⅰ相で得た安全に投与できる用量]を投与して、既存の核医学診療で用いられている最長時間で、画像データを収集する（収集カウント_{MAX}）。① [収集カウント_{MAX}]について、任意の時間で収集データを複数抽出し、画質が損なわれない適切な収集カウントと[収集カウント_{MAX}]との比と[第Ⅰ相で得た安全に投与できる用量]とから、最も適切な投与量を算出する。この方法は、被験者の被ばくを最小限に抑えることを意図しており、これを以って、用法・用量試験のデザインとする^{〈解説 16〉}。

5.2.4.2 有効性

第Ⅲ相試験でのサンプルサイズが設定できるよう、比較対照となる診断技術がある場合はその技術も含めて、治験薬の有効性について探索的な評価を行う。

有効性評価の指標は、通常、病理所見や臨床転帰又は経過観察所見などの真のスタンダードを基にした診断能（感度、特異度）等を用いることが望ましい。

5.2.4.3 安全性

安全性評価は、一般的な評価項目である自覚症状、他覚所見、バイタル検査（血圧、脈拍数、体温）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）を設定し、有害事象を調査する。第Ⅱ相試験までに判明した治験薬に特有と思われる事象が発現している場合には、当該事象を確認できる検査・観察項目を追加することを検討する。

5.3 第Ⅲ相試験(検証的試験)

5.3.1 目的

第Ⅲ相試験の主要な目的は、有効性の仮説の検証及び安全性データベースの拡張である。先行する試験の結果から導かれた有効性に関する仮説を、治験薬の使用が想定される患者集団において検証する。

5.3.2 治験責任医師等及び実施医療機関

第Ⅱ相試験に準じる。

5.3.3 対象被験者

第Ⅲ相試験の対象は、治験薬の使用が想定される患者集団とする。しかし、市販後に使用が想定される対象が未確定である症例（例えば、臨床症状等から予定される対象疾患を疑う段階）を予定している場合は、第Ⅲ相試験で同様の被験者集団を対象とすることは困難な場合がある。この場合、治験の科学的妥当性と実施可能性を十分に検討し、予定される対象疾患において、診断すべき部位や機能の異常があること、又は、異常がないことが他の診断方法（組織診断、画像診断、追跡調査）などで確認されている集団を対象として診断能を検証することが可能である。

検証的試験の目標被験者数は、過去に実施された試験結果等の知見（診断性能、検出すべき差等）に基づき、適切な統計的方法から算出し、設定根拠とともに試験計画書に明記する必要がある。

5.3.4 試験デザイン

5.3.4.1 用法・用量

第Ⅱ相試験までに有効性と安全性が確認された用法・用量を用いる。

5.3.4.2 比較対照

治験薬と同種の情報を与える既存の診断技術が存在し、当該技術の改良又は当該技術との置き換えを目指す場合には、当該技術との比較試験を行う必要がある。比較試験のデザインとしては、個体内比較試験及び並行群間比較試験がある。

これら試験デザインは、薬剤の性質とそれぞれのデザインの利点と限界を考慮して決定する。

5.3.4.3 有効性

第Ⅱ相試験までに得られた知見に基づく有効性の仮説を検証する。可能な限り第三者による画像評価（4.2.3章参照）を実施し、その結果に基づく指標を有効性の主要な評価項目とす

る。

5.3.4.4 安全性

第Ⅱ相試験に準じる。

診断用放射性医薬品に関する臨床評価ガイドライン(案)

付属:解説・用語解説・参考文献

解 説

解説 1：副次的薬理・安全性薬理について：

安全性薬理コアバッテリー試験については、原則として第 I 相試験前までに実施する必要がある。但し、投与量が MD 試験で適用される用量範囲にある場合は、この限りではない。

解説 2：最大耐量について：

診断用放射性医薬品に含まれる有効成分等は微量であり、医療現場において過量投与される可能性は極めて少ない。従って、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、十分と考える。

解説 3：反復投与について：

診断用放射性医薬品はその性質上、承認後の臨床使用において長期間の反復投与が行われることはない。このことから、2～4 週間といった短期間の反復投与毒性試験により、臨床使用での安全性を担保できると考える。特に、承認後の臨床使用において短期間で反復投与の可能性もない場合、原則として 2 週間の反復投与毒性試験で十分な情報が得られると考える。

解説 4：生殖発生毒性について：

診断用放射性医薬品は、その放射線の影響を考慮することから、妊婦及び授乳婦に対する投与は、当該診断用放射性医薬品による診断がもたらす有益性が、被ばくによる不利益を上回る場合のみ許容することができる。また、原則単回投与であることに加え、投与される化合物の量は少量である。従って、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と考える。

解説 5：遺伝毒性について：

薬剤の遺伝毒性と放射線による遺伝毒性とを識別する必要があるが、放射線による遺伝毒性に関しては、投与量が極めて少ないことから、遺伝毒性試験は必要ではないと考える。

解説 6：RI を構造元素としてもつ有効成分について：

診断用放射性医薬品の有効成分は RI で標識されており、そのものを被験物質として評価することは容易でない。有効成分の安全性を評価する際、有効成分と同一の化学構造を有す

る非放射性化合物について安全性を評価することにより、有効成分の安全性評価に代えることが可能であるとする。但し、 $Tc-99m$ のような安定同位体が存在しない核種については、有効成分と同一構造の非放射性化合物を得ることは不可能である。従って、 $Tc-99m$ 製剤の場合は、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。また、非放射性成分の評価方法としては、各成分を個々に評価する方法だけでなく、製剤を減衰させたもの、又は製剤に含まれる成分を混合したものなどを被験物質とすることが可能であるとする。被験物質の選択は、製剤中の非放射性成分の種類および含量等を踏まえて、適宜行われるべきと考える。

解説 7：施設評価について：

実施医療機関の治験担当医師による画像評価（施設評価）においては、試験計画に定められていない被験者情報が加わる可能性があり、評価にバイアスがかかる恐れがある。従って、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 8：盲検下評価について：

第三者による盲検下での画像評価（盲検下読影）とは、被験者を含めた治験に関する情報等を与えずに、第三者が画像評価を行うことをさす。

解説 9：画像評価の方法について：

既存の技術の置換えとして治験薬を開発する場合には個別の画像評価が、治験薬による付加情報を評価する場合には組合せによる画像評価がそれぞれ適している。

解説 10：真のスタンダードの必要性について：

真のスタンダードは、感度、特異度等の情報の正確さを評価するために必要であり、それが不正確な場合には、画像から得られる情報の正確さの推定値にバイアスがかかる恐れがある。従って、真のスタンダードは慎重に選択する必要がある。

解説 11：統計解析に関する参考文献：

統計解析計画の内容の基本的な考え方については、「臨床試験のための統計的原則」などを参考にする。

解説 12：画像評価に関する統計解析：

試験で得られた知見を一般化する上で、画像評価の再現性の確保が求められる。複数の評価者により画像評価を行う場合、その再現性は、通常、評価者間の一致性によって表わすことができる。評価者間のばらつきを回避するためには、できるだけ客観的な評価基準を設定する。必要に応じて、事前に評価者のトレーニングを実施する方法もある。

複数の評価者による画像評価を実施した場合、画像評価の再現性を示す代表的な指標として、評価者間の一致性が挙げられる（評価者間一致性の指標としては、カテゴリカルデータの場合には κ 係数^{1, 2)}、連続量データの場合には級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) が広く用いられている²⁾)。

解説 13：感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率等について：

陽性的中率と陰性的中率は診断の対象となる疾患の有病率によって影響を受ける指標であることから、その解釈には注意が必要である。なお、一人の被験者に複数の病変が存在する場合は、被験者内相関を考慮しないと、分散を低く見積もることになる。そのため、信頼区間が不当に狭くなるため、クラスターを考慮した分散を用いて信頼区間を算出することを推奨する³⁾。

解説 14：診断能比較についての統計解析：

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ことが考えられる。対応のないデータに対しては χ^2 検定、対応のあるデータに対しては McNemar 検定、一人の被験者に複数の病変が存在する場合は、クラスターを考慮した検定手法 (Obuchowski の方法⁴⁾ 等) を用いることを推奨する。また、診断結果がいくつかの順序尺度で判定され、複数の閾値が設定できる場合には、閾値を変化させることで作成される ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線の曲線下面積 (AUC: Area Under the Curve) を比較することも可能である。個体内比較試験で得られた AUC を比較する場合には、被験者内の相関を考慮した DeLong の方法⁵⁾ を利用することを推奨する。但し、全閾値のもとで算出された AUC では差が認められたとしても、臨床的に意味がある閾値の範囲の AUC では差が認められない (又はその逆の) 現象が生じることもあることから、実際の ROC 曲線を注意深く観察することが重要である。

#ROC曲線：検査結果について、真陽性率 (感度) とそれに対応する偽陽性率 (特異度) の値をペアにして図示したもの。検査結果がある設定された閾値以上である場合は検査結果を陽性とし、この閾値未満であるときは陰性とし、いくつかの閾値について診断検査の感度と特異度を算出し、グラフ化する。典型的なROC曲線では、真陽性率 (感度) の値を縦軸に置き、対応する偽陽性率 (特異度) の値を横軸に置く。例えば、腫瘍の悪性度を評価するために 5 段階の順序尺度 (例：明らかに良性、おそらく良性、どちらとも言えない、おそらく悪性、明らかに悪性) を用いる場合、各評価尺度を閾値とした時の感度と特異度を算出してグラフ化する。

解説 15：第 I 相試験、第 II 相試験および第 III 相試験について：

本ガイドラインに記す、第 I 相試験、第 II 相試験および第 III 相試験は、便宜的な区分であ

り、実際は連続的な相として理解している。従って、小規模な初期の試験（探索的試験、第 I 相試験、第 II 相試験）から得られた情報を、続いて行う結論付けのためのより大規模な試験（検証的試験、第 III 相試験）の計画や根拠に利用できるように、臨床開発計画を立てることが重要である。

解説 16：第 II 相試験における用法・用量の設定について：

被験者の被ばくを可能な限り避けることを基本として、用法・用量設定デザインを組み立てている。

診断用放射性医薬品の有効性は、「4.2 有効性評価」で述べられているごとく、得られた画像を評価することにより行われる。客観的に画像を評価するには、評価が適切に行える十分な画質でなければならない。画質は描出したい標的（ターゲット）および描出の妨げになる標的外（バックグラウンド）から放出される光子又は陽電子数に一義的に依存する（参考文献【その他(1)】参照）。この光子又は陽電子数は投与放射エネルギーを変えることにより増減できるが、投与放射エネルギーを変えなくても、撮像するときの収集時間を変化させ、収集データ量（収集カウント）を変えることによっても同等に増減できる。したがって、実際に複数の投与放射エネルギーを用いることなく、収集カウントを変化させることにより、仮想的に投与放射エネルギーを変化させた異なる画質の画像を得ることができる。これにより、複数用量での試験に代わり、投与放射エネルギーと画質や診断性能の関連性評価が可能となる。

用語解説

<p>ICH</p>	<p>International Conference for Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日・米・EU 医薬品規制調和国際会議</p>
<p>ROI (関心領域)</p>	<p>Region of Interest 画像全体の中の一部だけの信号処理を行う目的で、一定の大きさに設定された領域。 核医学画像においては、関心領域における総カウント、最大カウント、あるいは画素あたりの平均カウント等を算出し、種々の定量的な解析に用いられる。</p>
<p>SPECT</p>	<p>Single photon emission computed tomography 単光子放出核種で標識された放射性医薬品を患者に投与し、検査目的部位を中心にシンチカメラを 180～360 度回転させ、一定角度毎に投影データを集積する核医学撮像法のひとつ</p>
<p>カットオフ値</p>	<p>検査項目の特性を考慮した上で、正常あるいは異常とみなす範囲を区切る値。</p>
<p>感度 Sensitivity</p>	<p>疾患を有する群において検査が陽性となる確率 検査結果が陽性である場合に、被験者が疾患を有している確率を陽性的中率 (Positive Predictive Value)、検査結果が陰性である場合に、被験者が疾患を有していない確率を陰性的中率 (Negative Predictive Value) という *感度、特異度の計算式参照</p>
<p>吸収線量</p>	<p>物質の単位質量 (kg) あたりに吸収された放射線のエネルギーを表す量。 一般的な単位は、グレイ (Gy) が用いられる。</p>
<p>検証的試験</p>	<p>事前に定められた仮説を検証するための、適切に計画・実施された</p>

	<p>比較試験。承認に関わる主張の裏付けとなる確固たる証拠を提示することを目的とする。</p> <p>すべての試験は検証的側面と探索的側面の両方を持つ。試験計画書では、検証的な証明として用いられる側面と、探索的解析のためにデータを提供する側面とを、明確に区分しておくべきである。</p>
実効線量	<p>放射線被ばくによる全身の健康影響を評価する指標。放射線に対する組織・臓器ごとの感受性を考慮して、全身が均等に被ばくした場合と同一尺度で被ばくの影響を表す量。</p> <p>単位は、通常、シーベルト (Sv) を用いる。</p>
情報の臨床的意義	<p>画像から得られる情報が、診療の意思決定、臨床転帰の改善等に役立つ程度</p>
探索的試験	<p>事実から仮説を導くことを目的とする試験。</p> <p>結論 (導かれた仮説) の妥当性は統計学的に保証されていないため、つぎに検証的試験を行う必要がある。</p>
特異度 Specificity	<p>疾患を有しない群において検査が陰性となる確率</p> <p>*感度、特異度の計算式参照</p>
バイアス	<p>結果や推定が真の値から特定の方向にずれること、あるいは、そのようなことが起こるプロセス。</p> <p>結果にバイアスが入ると、事後的に結果に影響を与える因子で調整することである程度バイアスを除去することができる場合もあるが、完全に補正することはできない。また、結果にバイアスが入っているかどうかは結果自体からは判断できない場合が多い。したがって、試験デザインを工夫してバイアスが入る可能性を減じることが必要である。</p> <p>盲検化と無作為化はそのための重要な操作である。画像診断の評価において特に重要なバイアスは、<u>確認バイアス</u>、<u>情報バイアス</u>、<u>スペクトラムバイアス</u>である。</p> <p><u>確認バイアス</u>：評価対象の診断技術の情報が、真のスタンダード検査の実施の有無に影響するときに起こるバイアス。結果として感度と特異度の推定値が偏る。例えば、心筋SPECTが陰性のとき冠動脈造影が</p>

	<p>行われにくいといった場合、冠動脈造影が施行された患者のみを対象とすると、感度が過大評価され、特異度が過小評価される。</p> <p><u>情報バイアス</u>：研究者によるデータの収集方法や被験者の知識等に起因する偏り。もし、研究者が個々の被験者の疾病状況について知っていて、画像読影に先入観が入る余地があると、評価が偏ったものとなる可能性がある</p> <p><u>スペクトラムバイアス</u>：対象としたい疾患の特徴の範囲を含んでいないために生じる偏り。試験の対象集団が、本来評価が偏ったものとなる可能性がある。</p>
比較対照	<p>臨床試験において開発中の診断技術と比較される方法。</p> <p>開発中の診断技術の有効性と安全性を偏りなく評価するために必要である。診断用放射性医薬品では、治験薬と同種の情報を与える既存の診断技術を比較対照とする場合と、治験薬による情報がない状態を比較対象とする場合（無処置対照）とが考えられる。</p>
マイクロドーズ臨床試験	<p>ヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量（薬効発現量）の 1/100 を超えない用量又は 100 μg のいずれか少ない用量の被験物質を、健康な被験者に単回投与することにより行われる臨床試験</p>
無作為化	<p>被験者を試験群又は対照群に入る確率を等しく割付ける操作。</p> <p>試験群間の比較の妥当性を保証するために行う。さらに、画像の評価において読影の順序を任意化することも指す。</p>
盲検化	<p>当事者や研究者が、処置の割付けについて知らされないようにする操作。</p> <p>知り得たことや先入観が評価や測定を左右する危険性（情報バイアス）を最小化するために行う。</p>
有効性	<p>意図した用途における臨床上的効力。</p> <p>画像診断の有効性は、①画像から得られる情報の正確さ、②画像から得られる情報の臨床的意義、の二つの要素から構成される。</p>

*感度、特異度の計算式

	疾患あり	疾患なし	
検査陽性	真陽性 a	偽陽性 b	陽性的中率 (PPV) $a/(a + b)$
検査陰性	偽陰性 c	真陰性 d	陰性的中率 (NPV) $d/(c + d)$
	感度 $= a/(a + c)$	特異度 $= d/(b + d)$	

参考文献

統計関係 :

- 1) Fleiss JL, Levin B, and Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions 3rd edition, pp 598. Wiley Interscience, 2003.
- 2) SKETCH 研究会 臨床データの信頼性と妥当性. サイエンティスト社, 2005.
- 3) Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical Methods in Diagnostic Medicine, pp. 104. Wiley Interscience. 2002.
- 4) Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical Methods in Diagnostic Medicine, pp. 169. Wiley Interscience. 2002.
- 5) DeLong ER, DeLong DR, and Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. Biometrics. 1988; 44: 837-845.

ガイドライン関係 :

<欧米>

- 1) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 1: Conducting Safety Assessments. June 2004.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/5742prt1.pdf>
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 2: Clinical indications. June 2004.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/5742prt2.pdf>
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Developing medical imaging drugs and biological products. Part 3: Design, analysis, and interpretation of clinical studies. June 2004.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/5742prt3.pdf>
- 4) Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP), European Medicines

Agency: Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents.

London,23,July,2009:

<http://www.emea.europa.eu>

- 5) Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMP), European Medicines Agency: Appendix 1 to Guideline on Clinical Evaluation of Diagnostic Agents (CPMP/EWP/1119/98 REV.1) on Imaging Agents. London,23,July,2009:
<http://www.emea.europa.eu>

<本邦>

- 1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日）
- 2) マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス（薬食審査発第 0603001 号；平成 20 年 6 月 3 日）
- 3) 「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」について（薬食審査発 0219 第 4 号；平成 22 年 2 月 19 日）
- 4) 医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について（薬食審査発第 0331009 号；平成 17 年 3 月 31 日）
- 5) 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について（薬新薬第 104 号；平成 5 年 12 月 2 日）
- 6) 臨床試験の一般指針について（医薬審第 380 号；平成 10 年 4 月 21 日）
- 7) 「臨床試験のための統計的原則」について（医薬審第 1047 号；平成 10 年 11 月 30 日）

その他

- 1) Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME: Image Quality in Nuclear Medicine: Physics in Nuclear Medicine, 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 2003: p253-272.

