

イダンス」(薬食審査発第 0219 第 4 号)平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号(「M3 通知」)

なお、上記通知では非臨床データから薬効量を推定し臨床での用量設定を行うための非臨床薬理試験も要件としているが、PET 薬剤においては治療薬の場合にいう薬効の発現は想定されないため、本基準では、薬効量推定のための非臨床薬理試験は要件とはしない^{2,3}。

2. 2. ヒト単回投与の要件となる毒性試験 ヒト単回投与の要

件となる毒性試験は、以下のように行う。

- ・単位体重あたり臨床投与量の 100 倍以上となる用量で実施し、投与翌日に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検を行い、毒性の徴候がみられた場合には、病理組織学的検査を行う。投与 2 週間後に遅延毒性や回復性を評価する⁴。
- ・1 種(通常、げっ歯類)、雌雄両性について行う。
- ・投与経路は静脈内投与とする。その他の投与経路の場合には、トキシコキネティクス試験を行う。
- ・遺伝毒性試験は、最終製剤に含まれる化合物および不純物の各々が 100 μ g を超えない場合には、実施しなくてもよい⁵。何らかの非臨床実験プロセスにおいて遺伝毒性を示唆する情報が得られている場合には、その情報を毒性試験結果に含める。
- ・被験薬物の局所刺激性の検討は、投与量が微量であることから、推奨されない。新規の静脈内投与用の媒体が使用される場合は、その媒体の局所刺激性を評価すべきである。

² 右の FDA ガイダンスでも、イメージング剤については(薬効発現量ではなく)重量の基準を適用、とある。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.

³ バイオ医薬品については厚生労働省審査管理課通知案「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価(案)」(平成 22 年 1 月 8 日)では、バイオテクノロジー医薬品(以下、「バイオ医薬品」)の探索的臨床試験について、「ICH M3 (R2) ガイドラインに記載されている早期探索的臨床試験のためのアプローチは、バイオ医薬品についても適用可能である。」としているが、高分子の場合に重量が微量でも薬効を持つことがありうるため、バイオ医薬品で薬効量を求めない場合の設定方法については今後検討を要する。

⁴ げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査用には全群について 10 例/性/群、投与後 14 日目の検査では選択された群について 5 例/性が供試される。非げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査には全群について 3 例/性/群、14 日目の検査では検査を行う群について 2 例/性が供試される。

⁵ Mueller L, Mauthe RJ, Rilley CM, Andino MM, De Antonis D, Beels C, DeGeorge J, et al. A rationale for determining testing and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 44(2006) 198-211. では、遺伝毒性不純物の許容 1 日摂取量を、1 か月継続して投与した場合を想定して 120 μ g としている。この数値は 100 万人に 1 人以下のがん患者の増加率というリスクをもとに計算されている。

2. 3. ヒト反復投与の要件となる毒性試験

ヒト反復投与の要件となる毒性試験は、以下のように行う。

- ・単位体重あたり臨床投与量の 100 倍以上となる用量で、臨床投与方法に準じる反復投与毒性試験として実施する。投与翌日に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検を行い、毒性の徴候がみられた場合には、病理組織学的検査を行う。投与 2 週間後に遅延毒性や回復性を評価する。
- ・遺伝毒性については、1 回の投与における化合物および不純物の各々が各回 100 μ g、総投与量において 500 μ g を超えない場合には、実施しなくてよい。何らかの非臨床実験プロセスにおいて遺伝毒性を示唆する情報が得られている場合には、その情報を毒性試験結果に含める。
- ・その他の要件は単回投与の要件に同じ。

2. 4. マイクロドーズ用量を超える場合

マイクロドーズ用量を超える PET 薬剤については、M3 通知の「探索的臨床試験」として定義される用量を超えることは想定されないため、同通知を準用して、以下のような非臨床安全性試験を要件とする。

- ・げっ歯類および非げっ歯類（ウサギを除く）による拡張型単回投与毒性試験または 2 週間反復投与毒性試験。
- ・投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路。血液学、血液生化学、剖検及び組織病理学データが含まれること。
- ・この条件では、最高用量は、MTD、MFD、又は限界量⁶とする。
- ・安全性薬理試験コアバッテリー
- ・Ames 試験（Ames 試験が不適当な場合はその他の代替試験）⁷。

3. 被ばく線量の推定 ヒトにおける内部被ばく線量の推定は、動物実験データに基づき、

MIRD 法（米国核医

学会の Medical Internal Radiation Dose Committee（による方法）などの確立した手法に基づき計算する⁸。

被ばく線量について他施設で得られた臨床データがある場合には、その信頼性を評価した上で適切ならば結果に利用する。

⁶ M3 通知第 1.5 節を参照。

⁷ 遺伝毒性試験のデザインと用量設定については平成 10 年 7 月 9 日医薬審第 554 号「遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」についてを参照。

⁸ 算出された線量の評価に関する考え方は、日本核医学会放射線防護委員会で作成した「生物医学研究志願者の放射線防護に関する提言」を参照されたい。

添付資料：非臨床試験の信頼性確保のための考え方

試験データの信頼性保証の仕組みは、試験結果の再現性の確保と、試験結果が化合物の人体への投与の前提条件とされる場合の被験者の安全性の確保のために必要であり、これにより試験データの意図的な改ざんや恣意的な偏りを排除する。

このため、以下に示す考え方を参考にして、信頼性保証の仕組みを設けることとする。他機関で行われた試験結果については、他機関における信頼性保証の仕組みを確認する、査読を経た学術論文に基づく等、データの特性と重要性に応じて信頼性確保の方法を検討する。

なお、他の法令・規則等による信頼性保証の枠組みの中で行われる試験については適用規則に従うことが前提である。

1. 試験計画書 試験の実施に際しては以下を明記した計画書を作成し、承認を得る⁹。

・試験名、作成日および改訂日、試験の目的、実施期間、被験物質、使用動物等、試験方法の概要、責任者、実施体制、記録の保存方法と保存期間

2. 標準操作手順書

異なる試験に共通の作業手順については、標準操作手順書（standard operating procedure：SOP）を作成する。

3. 被験物質 被験物質については、製造者、入手日、ロット番号、試験検査結果の記録を作成する。

4. 使用動物、試料等 実験に使用した動物、試料等の入手に関する記録を保管する。実験動物は、安全性試験に標準的に供される系統を用いることが望ましい。

5. 使用機器 データの収集、測定、解析等に使用する機器については、テスト、校正、標準化のうち必要なものを適切に実施する。

6. 信頼性保証部門

⁹ 承認を与える者は、実施機関または部門の長、関係する委員会など、実施機関の規則または慣例で定められた許可・承認権限者。動物実験等、国の法令・指針等が適用される場合にはこれに適合していなければならない。

以下のことを行う信頼性保証部門（又は担当者）を設ける。

- ・試験実施前に計画書の内容を信頼性保証の観点から点検する。
- ・必要に応じて試験実施中にモニタリング、勧告を行う。
- ・試験結果の報告書の作成作業を信頼性保証の観点から点検、最終版を確認する。

7. 報告書 試験結果についての報告書を作成し、試験の実施について承認を与えた者に提出する。

8. データの記録と保管 個々の実験において得られた観察、測定結果、実施記録を生データとして正確に記録し、偏りなく収集し、保管する。データに修正を加えた場合には、修正者、日付を記載する。

9. 逸脱等の記録と報告 試験において予期しない事項、計画書・手順書からの逸脱等を認められた者は、試験責任者に報告し、記録する。

10. 記録の保管 試験データに関する記録を保管する。保管の期間については、法令・規則等で定められた事項についてはこれに従い、法令・規則の定めのないものには計画書の記載に従う。

11. 外部機関への依頼 外部機関に試験を委託する場合には、以下のように行う。

- ・委託の取り決めには以下を含む：委託する試験検査の内容、必要な技術を保有していることの確認法、検体の送付・受領確認・輸送中の保管状態の確認法、依頼内容の確実な実施（再委託の禁止、検査方法の変更時に委託者が承認すること等を含む）、委託元の品質保証部門担当者が委託先の品質保証状況を確認すること
- ・試験結果の報告書には以下を含む：報告日、依頼日、委託元の施設名および担当者名、検体授受の記録、適用基準、試験検査項目、試験検査年月日（必要な SOP の名称等含む）、試験検査実施者の氏名、試験検査結果

参考

- ・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。平成九年三月二十六日厚生省令第二十一号。
- ・日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部会・日本 QA 研究会。効力を裏付ける試験の信頼性確保のための手引き。
- ・OECD (1997a): Organization for Economic Co-operation and Development (OECD),

OECD Series on Principle of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring,
No.1 (Revised): OECD Principles of Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM(98)17.

Ⅲ. 臨床評価基準

1. 基本的考え方

本臨床評価基準では、PET 薬剤について、その臨床適応を疾患診断及び疾患名を特定しない機能評価による診断の両側面からとらえて臨床適応を明確にするとともに、その臨床評価の各段階について、それぞれの段階における目的、試験デザイン、実施項目等について概説する。

本基準は、日本核医学会として、PET 薬剤の臨床開発の段階を明らかにし、臨床試験デザインを検討する際の参考となる情報を提供することを目指して作成したものであって、ここに記載された基準の遵守を要求するものではない。主として「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われる臨床研究を想定しているが、科学的なエビデンスを生成する手順と段階を示すものであるため、多くの部分は薬事法上の治験においても該当する。

本基準では、臨床開発の段階を、探索段階と検証段階とに分類し、探索段階を Phase I、II と区分、検証段階を Phase III とする。1 つの Phase におけるプロトコル数は 1 つ のことも複数のこともあり、逆に複数の Phase を組み合わせた 1 つのプロトコルをデザインすることもできる。他の施設や国外で得られたデータに基づいて、ある Phase やプロトコルにおける特定の項目を除外することも可能である。

いずれの場合にも、当該プロトコルの実施にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」その他、本基準以外の適用される規則等に従って実施されなければならない。また、日本核医学会をはじめ諸学会が定めている他の関係する基準やガイドラインも十分尊重されるべきである。

2. PET 薬剤の臨床適応

2. 1. 臨床適応の考え方

PET 薬剤の臨床適応は、以下のような類型に分類できる。これらは順位や順序を示すものではなく、また同一の薬剤に複数の適応が与えられる場合もある。

2. 1. 1. 疾患の検出または評価（疾患診断用薬） 特定の疾患や病態の検出または評価、および局在診断を目的とする場合。

2. 1. 2. 生理学的、生化学的評価（機能診断用薬） 組織、器官、身体部位の正常な生化学的、生理学的、分子生物学的機能の低下または亢進の検出を目的とする場合。これらの機能の障害が複数の疾患や病態に共通して見られるような場合には、その機能を評価することを目的とし、何らかの特定の疾患や病態の診断を意味するものではない。すなわちバイオマーカーを検出又は評価する考え方である。

2. 1. 3. 患者の診療方針決定（患者選択用薬） 患者の診断または治療方針の選択という適応を目的とする場合。一定の臨床状況において使用された場合に、症状改善や転帰の予測、ある特定の治療薬への反応性に関する情報（ある特定の受容体の存在等）の付与が期待される。より侵襲的な診断の実施の適否の意思決定のための情報が得られることもある。疾患診断、機能診断のいずれも、この適応に応用できる可能性がある。

2. 1. 4. その他の目的（複合的イメージング薬） 上記分類に当てはまらない、あるいは複数の適応を目的とする場合。

2. 2. 試験デザインの特徴

上述の A～D の各種臨床適応についての臨床試験のデザインには、以下のような特徴が考えられる。

2. 2. 1. 疾患診断用薬の試験デザイン 特定の疾患や病態の検出または評価、および局在診断を目的とする場合の臨床試験計画においては、対象者の適格基準を明確に定義し、撮像の条件を統一し、画像の評価・解析の手法を定義しておく。

対象者中の当該疾患患者の割合（検査前確率）に影響する因子としては、①重症度、

②疾患が疑われる患者、既に臨床的に診断がついている患者の割合、③利用可能な確定診断方法、が挙げられる。

診断性能の評価は、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・正診率などの統計量、ROC 曲線などを用い、さらに既存の標準的な診断方法との比較により評価することが望ましい。が、分析感度 (assay sensitivity = 既存の方法と新しい方法との有意差を検出する力) によって、得られる診断性能の確からしさが異なることも考慮すべきである。適切に管理された症例集積研究、症例報告によって診断学的な意義を示すことも有用である。特に、標準的な方法が明確でない、または存在しない場合には、これらの情報がより重要となる。

2. 2. 2. 機能診断用薬の試験デザイン 機能診断用薬の探索的臨床試験では、標的とする機能に関わる生化学的・生理学的・分子生物学的な評価項目について検討を行う。診断性能の評価は、疾患診断用薬の場合と同様、既存の標準的な診断方法との比較において、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・正診率などの統計量、ROC 曲線などによって評価する。

検証的臨床試験では、疾患診断を適応とする場合と比べて小規模で、且つ、少数の症例で機能診断の検証が達成できることがある。

得られる結果は対象者のプロフィールによって影響を受けるため、検査前確率を評価しておく。標的とする生化学的・生理学的・分子生物学的機能の描出の証明を得ることが必要である。

2. 2. 3. 患者選択用薬の試験デザイン 探索的臨床試験においては、疾患診断または機能診断によって得られる所見と患者の診断または治療方針の選択との関連性を十分に検討しておくべきである。検証的臨床試験においては、PET による機能検査の結果に基づいて診療方針を選ぶという事前に決定したアルゴリズムに従って行う治療群と、検査を行わず標準とされる現行の治療を行う治療群とを比較するランダム化試験を行ってもよい。また標準的治療に基づいた回復率、生存率、反応率などの患者転帰に関する既存のデータを収集し比較してもよい。新しい患者選択用薬の使用によって、現行のアルゴリズムに従う治療法に比べて、より良い診断または治療効果へつながるといふ仮説を検証できることが望ましい。

2. 2. 4. 複合的イメージング薬の場合 目的に応じて上に述べた点を考慮してデザインする。たとえば疾患や病態の形態と機能の両面が、イメージングで同時に評価されることがありうる。このような場合には、臨床試験において、形態と機能の両面を評価する複合

的イメージング薬としての有効性を評価することが重要である。

機能診断用薬あるいは患者選択用薬として開発をスタートし、後に疾患診断用薬としての適応をも目的とする段階的开发方法もありうる。機能診断あるいは患者選択を適応とする有効性が実証された後に、疾患診断を適応として開発する場合には、治療薬の臨床試験に組み込んで、多数の被験者をもとに拡大臨床試験を実施し、疾患を診断する性能とその臨床的意義を証明する方法もありうる。

3. PET 薬剤の臨床試験デザイン

3. 1. 探索的臨床試験：Phase I

3. 1. 1. 目的

Phase I では、薬剤の安全性、薬物動態及び吸収線量の評価を主目的とする。加えて、有効性の予備的なエビデンスとして、分子イメージングの最適撮像条件の探索などを副次的目的に加えることもできる。

3. 1. 2. 対象者 原則として、健康な成人男性を対象とする。Phase I で未成年者、女性、患者、その

他の特殊な集団を対象とする場合は、その必要性、リスクとベネフィットの比較考量に基づき妥当性を論証できなければならない。たとえば、評価する薬剤の使用ががん患者に特定される場合など、ある特定の集団に対してのみ投与が想定される場合は、その特定集団を対象とすることができる場合がある。

また、健常者を正常コントロールとし、患者その他の特定の集団における組織・臓器集積性、用量、放射エネルギー、または投与方法が画像収集、安全性、有効性に与える影響について探索する試験も、正当な科学的論拠があれば Phase I における副次的目的として評価することも可能である。

A. 対象者登録前の確認事項

- ・問診等・理学的検査：年齢、性別、身長、体重、脈拍、血圧、体温、既往歴・病歴・アレルギー等、自覚症状、PS (ECOG)
- ・血液一般、血液生化学、凝固・線溶系、尿検査（定性）、生理機能検査

B 対象者選択基準（例）

- ① PS (ECOG Performance status) が0または1
- ② 年齢、性別、既往歴、家族歴等の基準。患者の場合は、さらに臨床診断、類型、ステージ、重症度、治療歴、等の規定

③ PET 薬剤や目的に応じて主要臓器機能が十分保持されている被験者を対象とする

[例]

- ・好中球数 1,500 /mm³以上
- ・血小板数 75,000 /mm³以上
- ・ヘモグロビン 9.0 g/dL以上
- ・ASTおよびALT 100 IU/L以下
- ・総ビリルビン 1.5 mg/dL以下
- ・結成クレアチニン 1.5mg/dL以下
- ・心電図 正常もしくは治療を要しない程度の変化
- ・心エコー 左心%駆出率 60%以上

C. 除外基準 (例)

- ①重篤な薬剤過敏症の既往歴がある
- ②虚血性心疾患 (狭心症、あるいは心筋梗塞)、心筋症、うっ血性心不全の合併、あるいは既往歴がある。薬物でコントロール不良な不整脈がある。
- ③活動性の感染症を合併している。間質性肺炎又は肺線維症である。
- ④コントロール不良の糖尿病、またはインスリン治療中である。
- ⑤同時性重複がんを有する。
- ⑥妊娠、又は授乳中、妊娠している可能性またはその意思がある。
- ⑦精神病、又は精神症状により治療が困難である。
- ⑧主治医や研究実施責任者により本臨床試験の対象として不適格と判断される。

3. 1. 3. 試験デザイン

3. 1. 3. 1. 用法・用量 被験者の不要な被ばくを避けるために、単一用量 (放射エネルギー)、単回投与で実施することを基本とする。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適切な第一義的適切用量を選択する。

Phase I の結果から得られた投与量 (放射エネルギー) を [第一義的適切用量] と定める。

3. 1. 3. 2. 安全性と薬物動態および被ばく線量の評価 以下の項目は基本的な安全性評価項目としてプロトコルに含むことを推奨する。

・血液一般：(例) 白血球数、好中球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数

・血液生化学血液生化学：(例) 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、

- BUN、Cr、ALP、LDH、Na、K、Cl
- ・凝固・線溶系：(例) フィブリノーゲン、FDP、PT、APTT
- ・尿検査：(例) 定性 蛋白、糖、潜血反応
- ・生理機能検査：(例) 安静時 1 2 誘導心電図、胸部単純 X 線
- ・有害事象・副作用の評価
- ・その他の重大な検討事項

また、以下の項目は、薬物動態と被ばく線量の評価のためにプロトコルに含むことを推奨する。

- ・放射能の血中濃度と尿中排泄量、それらの時間経過
- ・有効成分（血中未変化体）の血中濃度と時間経過
- ・全身臓器への放射能集積量と時間経過

安全性の評価は投与前後に問診、診察、およびこれらの検査を行い、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（CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0）、被検薬剤の安全性を評価する。

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、検査項目を追加あるいは削減して差し支えない。

問診等の実施時期、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て適宜設定する。

一般的な検査・観察項目は適宜実施する。

例) 対象者登録前 28 日以内：問診等・理学的検査

対象者登録前 14 日以内：血液一般、血液生化学、凝固・線溶系、尿検査（定性）、生理機能検査

薬剤投与当日、投与前と後：血液一般、血液生化学、問診等・理学的検査

薬剤投与 2 日後：血液一般、血液生化学、尿検査（定性）、自覚症状（CTCAE）

薬物動態の評価のためには、放射能の血中濃度を経時的に測定し、さらに血中の有効成分（未変化体）や標識代謝物の割合を評価して、有効成分の血中濃度－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、被検薬剤（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、必要に応じて尿中排泄、糞便中排泄を測定する。

被ばく線量の評価のためには、PET カメラ等を用いて全身臓器への放射能集積を経時的に測定し、MIRD 法を用いて各臓器の吸収線量と（全身の）実効線量を計算する。これらについても、先行する臨床試験の成績等を参考にして、適宜追加あるいは削減

させて差し支えない。

3. 1. 3. 3. 有効性の探索的評価 以下の項目は最適撮像条件の探索において重要なので、そのために必要なデータ収集を評価項目としてプロトコルに含むことができる

- ・ 標的とする組織・臓器への集積性
- ・ 定量法の確立
- ・ 用法用量の決定（投与方法（ボラス注射か持続投与かなど）、マスドーズを含む）
- ・ 画像収集の方法とタイミングの最適化
- ・ 画像の評価・解析方法と評価基準の構築

3. 2. 探索的臨床試験：Phase II

3. 2. 1. 目的 探索的臨床試験 Phase II の目的としては、安全性データの蓄積と開発コンセプト（有効性）のヒトでの探索、検証的臨床試験に向けた用法・用量の改善、撮像法の最適化、画像評価の方法と診断基準の設定、その他被検薬剤の問題点抽出、があげられる。試験結果の探索的な解析によって、検証的臨床試験 Phase III 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。探索的臨床試験 Phase II は、次の検証的臨床試験 Phase III に進むべきかどうかを決定する段階であり、いかに効率よく手がかりを掴むかが重要である。

3. 2. 2. 対象者 通常は、Phase II では、予定される対象疾患あるいは病態の患者集団を対象とする。

可能である場合は、有効性の予備的エビデンスとするために、対象疾患や病態を持たない集団を対照群として対象に含めることができる。

検証的臨床試験 Phase III の試験デザインを設定するため、Phase III で予定される集団を対象被験者として、診断性能を推定する。しかし、対象被験者に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、Phase II 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、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）などで確認できる集団を対象として診断性能を推定し、Phase III における試験デザインの根拠とすることが可能である。

3. 2. 3. 試験デザイン

3. 2. 3. 1. 用法・用量

PET の画質は、標的や臓器に集積した放射性同位元素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である。

第 I 相試験の結果得られた投与量(放射エネルギー)を「第一義的適切用量」と定める。まず、第一義的適切用量を投与して、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}）。この収集カウント_{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}との比と第一義的適切用量とから、最も適切な投与量を算出する。

探索的臨床試験 Phase II における用法・用量の評価では、被検薬剤について、含まれる成分の量や性状、放射エネルギー、放射能のないリガンドや担体の量、specific activity、含まれる放射性同位元素等について、必要に応じて PET 薬剤の基準を調整することを推奨する。

3. 2. 3. 2. 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、

脈はく、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。これまでに被検薬剤に特有と思われる有害事象が発現したことが判明している場合には、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。

3. 2. 3. 3. 有効性

検証的臨床試験 Phase III 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、被検薬剤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。

3. 3. 検証的臨床試験：Phase III

3. 3. 1. 目的

検証的臨床試験 Phase III の主要な目的は、先行する試験によって設定・開発された投与方法、撮像法、画像評価法あるいは診断基準を確固とすること、被検薬剤の使用が想定される患者集団において有効性を検証すること、及び安全性データを継続して蓄積することであり、それらを通じて、被検薬剤の使用方法を適正化することである。

3. 3. 2. 対象者

対象者は、原則として当該薬の使用が想定される患者集団とする。しかし、将来実際に使用が想定される対象が未確定である場合は、科学的妥当性と実施可能性を十分考慮して、診断すべき部位・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。

3. 3. 3. 試験デザイン

検証的臨床試験 Phase III では、探索的臨床試験 Phase II の結果に基づき、そこで設定された主な仮説の確認、その有効性と安全性の実証、患者集団における使用方法および撮像方法の検証が含まれることが望ましい。試験のデザインには、例えば、用量、撮像方法および撮像時期、患者群、エンドポイントが含まれることが望ましい。臨床試験の主要エンドポイントに臨床的に有用な画像の解釈を組み込むことが望ましい。画像所見の臨床的意義が明確である場合には、客観的な画像所見を主要エンドポイントに組み込むことが可能である。しかし、画像所見の臨床的意義が明瞭にならない場合、画像所見はイメージングの副次的エンドポイントとすることが望ましい。

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。

3. 3. 3. 1. 用法・用量

探索的臨床試験 Phase II で有効性と安全性が確認された用法・用量を用いる。

3. 3. 3. 2. 安全性

探索的臨床試験 Phase II に準じる。一般的な評価項目やこれまでに判明した被検薬剤特有と思われる有害事象がある場合には、それを確認できる検査・観察項目についてのデータを蓄積する。

3. 3. 3. 3. 有効性

探索的臨床試験 Phase II で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（盲検化）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。

3. 3. 3. 4. 比較対照 被検薬剤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。

4. 臨床的評価におけるその他の考察

以下の節では、PET 薬剤の臨床試験における有効性の評価において考慮すべき事項について述べる。以下に記載される事項は推奨する考え方を示すものである。

4. 1. 被験者の選択と症例数 有効性試験の対象となる被験者は、その画像診断薬の使用が意図されている集団を代

表するものであるようにすることが望ましい。さらに、プロトコルと試験報告書には、選択バイアス（典型例ばかりが対象となるなど）の可能性を検討し易くするために、試験の参加者として患者を選択した方法（例えば、連続的被験者登録、無作為抽出など）や重症度・類型などのプロフィールについて記述することを推奨する。これは、被検薬と同様の診断目的をもつ他の検査結果に基づいて被験者を登録する場合には特に必要である。

有効性試験における症例数は、帰無仮説と対立仮説を設定し、本来無効である薬剤を誤って有効であると判断するエラー（ α エラー）を 0.05-0.1、本来有効である薬剤を誤って無効であると判断するエラー（ β エラー）を 0.1-0.2 というように仮定して、必要症例数を設定する。

一般に、抗がん剤など治療薬では必要症例数は Phase I では 15-30 人、Phase II では 100 人未満、Phase III では 100 人から数千人と設定されることが多い。しかしながら、PET 薬剤は通常、検査の時に単回で微量（マイクロドーズ用量）が投与されるのみであるという特徴を考慮して、PET 薬剤の Phase I 試験では治療薬の Phase I で行われる dose escalation を行う必要はないとの考え方もある。その場合、PET 薬剤の Phase I の症例数の目安として、治療薬における dose escalation 試験での一用量あたりの症例数である 3-6 例を行えばよい、との提案もある。

4. 2. 画像撮像条件の評価 関連する画像撮像条件(例えば、薬剤投与から撮像までの時間、撮影時間、機器の設

定、患者の体位など)を変換することが画質や再現性に与える影響を、そうした条件の変更によって発生する問題も含めて、製剤開発の早い段階で評価しておくことが望ましい。その後の有効性試験では、こうした使用条件の妥当性を立証し、場合によっては修正することが望ましい。

4. 3. 画像評価の方法と基準 画像評価の方法と基準（画像解釈の基準も含む）は、製剤開発の早い段階で評価して

おくことが望ましい。その後、臨床使用で予定される方法と基準を採用して、第 III 相有効性試験で実証することが望ましい。例えば、解析のための関心領域の選択方法などは、

早い段階の臨床試験で比較することが望ましい。同様に、画像の客観的な特徴(例えば、病変の明瞭性、相対的放射能濃度の測定値など)のどれがもっとも有効な指標となるか、たとえば腫瘍の良・悪性の鑑別といった画像解釈の際にもっとも有用であるかを、製剤開発の早い段階で評価することもある。

画像評価のためのこうした方法および基準のうちもっとも適切なものを、第Ⅲ相有効性試験のプロトコルの中に組み込むことが望ましい。

さらに、以下の項目を固定してから、有効性試験の被験者の登録を開始することが望ましい。

- 将来の臨床使用適応
- 有効性試験のプロトコル
- 臨床試験薬概要書
- 臨床試験担当医師用の症例報告書様式 (CRF)
- 画像の盲検化評価の計画
- 盲検読影者用の症例報告書様式 (CRF)
- 統計解析の計画
- 臨床試験実施施設での画像評価の方法 (もし行うなら) と、その評価を当該患者の診療に使う方法 (もし使うならば)

統計解析については、主要な有効性試験のそれぞれについて総合的な統計解析計画を提出することが望ましい。この統計解析計画は試験プロトコルの一部とし、盲検化した画像評価の計画が含まれており、統計解析計画がプロトコル上に規定されてから画像の収集を開始することが望ましい。

4. 3. 1. 画像評価

PET 薬剤の画像については、「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。被検薬剤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、これら所見は「主要評価項目」や「副次的評価項目」として用いることができる。

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、客観的に数値で測定できる画像所見や、視覚によって定性的に得られる客観的所見をいう。客観的画像所見から臨床的意義が明らかである場合は、その所見を検証的臨床試験の「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、「副次的評価項目」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画像所見や診断の確信度をいう。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. 3. 1. 1. 客観的画像所見の評価 本ガイダンスにおいては、「客観的な画像所見」

とは、視覚的に認知できる、または機器（コンピュータ）を用いて測定できる画像の特徴のことである。客観的な画像所見の例としては、信号対雑音比、描出の程度、不透明性の範囲、病変の大きさ・数・放射能濃度などがある。

客観的な画像所見は、連続値（例えば、腫瘍の直径など）、順序値（例えば、明らかに増加、おそらく増加、増加も減少もない、おそらく減少、明らかに減少など）、二項値（例えば、あり、なしで分類できる特徴など）といった尺度で得られる。定性的またはスコアなど半定量的尺度に関しては、その基準（たとえば、縦隔より強く肝臓より低ければ中等度、それ以上なら高度）を示す必要がある。また、定量測定では、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する要因を予め規定しておく必要がある。

PET 薬剤は、客観的な画像所見によって望む効果を示そうとするものである。画像におけるそのような所見の特徴と位置付けについては、有効性の実証を目的とした臨床試験の画像評価の中ですべて記述することが望ましい。さらに、その記述には、目的とする望ましい所見だけでなく、意図しない望ましくない所見についての情報も含めることが望ましい。例えば、腫瘍のイメージングを目的とした PET 薬剤が肝臓にも集積することがあり、そのために腫瘍の一部の描出が曖昧になることがある。

可能ならば、機器を用いた画像の定量的分析だけでなく、視覚的な画像の定性的評価も行うことが望ましい場合が多い。機器を用いた定量的な画像分析は、例えば臨床現場で想定されていないか不可能の場合には、実際的な意味でそれ単独では画像診断薬の有効性の実証としては不十分だからである。

4. 3. 1. 2. 画像の解釈 本ガイダンスにおいては、「画像の解釈」とは、客観的な画像所見に基づく説明また

は意味づけのことである。画像所見の解釈は、画像から得られる客観的で定量的および/または定性的な情報によって支持されることが望ましい。例えば、腫瘍組織が画像上では炎症、壊死、もしくは正常に見えるという解釈は、PET 薬剤の腫瘍における局在分布や広がり（例えば、増加、正常、減少、消失、など）、その局在分布の経時的変化、運動や食事、薬剤負荷によってこれらの特徴が影響を受ける様子などの、客観的な画像所見に支持される。

4. 4. 試験におけるエンドポイント

PET 薬剤は、機能的、生理学的または生化学的な評価；疾患や病態の検出または評価；患者の診断や治療における方針決定；これらの複合またはその他の適応、を目的に開発される。主要エンドポイント（反応変数）は、その適応の臨床的有用性に関連したものでなければならない。

臨床的に有用な画像の解釈は、臨床試験の主要エンドポイントに組み込むことが可能である。

4. 4. 1. エンドポイントとしての客観的な画像所見 特定の客観的な画像所見の臨床的意義が明確で明らかである場合には、客観的な画像

所見を主要エンドポイントに組み込むことが可能である。しかし、場合によっては、

特定の客観的な画像所見の臨床的意義が、さらなる解釈を加えないと容易には明瞭にならない場合がある。そうした場合、その客観的な画像所見はイメージングの副次的エンドポイントとすることが望ましい。

4. 4. 2. エンドポイントとしての主観的な画像評価 本ガイダンスにおいては、「主観的な画像評価」とは、読影者が感じ取る印象やそれ

に基づく判断のことである。こうした評価は明白であっても客観的に把握できないものをいう。

主観的な画像評価は、その評価の客観的な根拠が理解しやすいように、客観的な画像所見と直結されていることが望まれる。主観的な画像評価は、妥当性の検証と再現が難しい場合があり、そうした評価に大きなバイアスが入る可能性を除外することができない場合がある。したがって、主観的な画像評価は、イメージングの主要なエンドポイントとして用いるべきでない。

4. 4. 3. エンドポイントとしての臨床転帰

症状、臓器機能や QOL、生存率などといった臨床転帰は、臨床的有用性を測るもっとも直接的な方法である。臨床転帰は、画像診断薬の試験において主要エンドポイントとすることができる。例えば、結腸癌患者の治療方針の選択を適応として意図された PET 薬剤の試験の主要エンドポイントは、症状、QOL、あるいは生存率の変化を測定する反応変数となるだろう。

4. 5. 症例報告書様式 (CRF)

PET 薬剤を含めた画像診断薬の試験における症例報告書様式 (CRF) には、担当医師が記録する観察や評価の項目をあらかじめ定めることが望ましい。CRF には、通常

の臨床試験で記入されるデータ（選択/除外基準、安全性の所見、有効性の所見など）に加えて、画像診断薬については検査担当医師による次の情報が含まれることが望ましい。

- 試験に用いた PET 薬剤の放射能投与量、および品質に関する特記事項（比放射能など、もしあれば）。
- 撮像装置などの機器の品質管理事項（例えば、点検日や校正結果）。
- PET 検査における画像収集方法、再構成条件、出力方法、表示条件、保管の方法。

これらのデータは将来当該 PET 薬剤の臨床使用ガイドラインを作成するにあたって重要になる場合がある。

4. 5. 1. 画像評価用の症例報告書様式（CRF）

画像評価のための CRF は、客観的な画像所見と、あらゆる所見の部位と解釈を記入するなど、イメージングのエンドポイントが得られるようにデザインされていることが望ましい。画像所見の解釈は、画像から得られる客観的な定量的もしくは定性的な情報で支持されていることが望ましい。画像の解釈は、客観的な画像所見の評価とは異なる項目として記録することが望ましい。さらに、画像評価のための CRF の項目は、求められる答えを誘導するようなバイアスを持ち込まずに情報が集められるように、注意深く設計されることが望ましい。将来の臨床使用指針に記載される適応は、CRF の特定の項目と、プロトコルの中であらかじめ記述されたエンドポイントと仮説から明瞭に導かれるものであることが望ましいからである。

4. 6. 盲検化された画像評価

画像評価は、PET 薬剤による特異的な画像所見が再現性を持って得られることが示されるようにデザインされることが望ましい。第Ⅲ相有効性試験においては、複数の独立した読影者による盲検化された画像評価を実施することが望ましい。

有効性を示すための主要な画像評価として、独立した読影者による「完全盲検化された画像評価」もしくは「転帰を盲検化した画像評価」のいずれかを用いることが望ましい。あるいは、両方の方法を用いることも可能で、その場合は段階的非盲検化によって実施することが可能である。イメージングの主要エンドポイントおよび副次的エンドポイントの両者が、こうした画像評価によって評価されることが望ましい。

次の節で概説する項目の他にも、盲検化画像評価の計画には次の要素を含めることが望ましい。

- プロトコルにおいて、読影者に対して盲検化する項目を明瞭に記述することが望ましい。
- すべてのエンドポイントの意義は、一貫性を持って明確に理解されることが望ましい。

い。画像の評価と分類の中で用いられる用語は、画像評価計画の中で明確に定義されていることが望ましい。盲検化された読影者は、第Ⅰ相および第Ⅱ相の試験で得られたサンプル画像を用いて、判定方法のトレーニングを受けることができる。

- 画像は、患者を特定できるものを全てマスクしておくことが望ましい。
- 盲検化された読影者は、画像の評価を無作為な順序で行うことが望ましい。画像の「無作為化」とは、試験で得られた画像を回収しその画像セットを実現可能なもつとも徹底した程度に無作為な順序で読影者に提示することを言う。

例えば、同じ基準で読影される何種類かの PET 薬剤の画像について、相対的な有効性を確立するために比較する場合(例えば、被検薬を既承認薬剤と比較するなど)には、読影者は、画像セットの中から画像を無作為の順序で評価することが望ましい。

4. 6. 1. 完全盲検化した画像評価 完全盲検化した画像評価の際には、読影者に対して以下のような情報を全く提供しないことが望ましい。

- 真のスタンダード、最終診断、患者の転帰の結果。
- 患者に特異的な情報(例えば、病歴、身体所見、臨床検査の結果、その他の画像検査の結果)。

患者の登録に関する一般的な選択・除外基準や、プロトコルの詳細、画像の解剖学的方向 (anatomic orientation) も読影者に開示しないことが望ましい場合がある。

複数の異なる処置で得られた画像を評価する試験において「完全盲検化した画像評価」の際には、読影者に対して、処置の内容を可能な限り開示しないことが望ましい。例えば、2種類以上の画像診断薬(もしくはある1つの画像診断薬の2種類以上の用量や投与方法)を比較する試験の中では、盲検化した読影者に対してどのイメージング剤(もしくはどの用量または投与方法)で得られた画像であるかを開示しないことが望ましい。

画像評価の方法が処置によって異なる場合には(例えば、PET 画像のみと PET/CT を比較する場合など)、読影者を処置法について盲検化することができない場合もある。

4. 6. 2. 転帰を盲検化した画像評価

「完全盲検化した画像評価」の場合のように、「転帰を盲検化した画像評価」を行う読影者は、真のスタンダードの評価、最終診断、患者の転帰の結果について知らされていないことが望ましい。

しかし、「転帰を盲検化した画像評価」では、読影者は患者に特異的な情報の特定の