

	ていることを確認しているか（監査結果の記録*） ・品質部門（品質保証担当者）の監査結果確認（様式なし）	
7.1.6	品質部門のあらかじめ指定された者が、製造管理及び品質管理の結果を適正に評価してPET 薬剤の製造施設からの出荷の可否を決定しているか ・品質部門責任者（品質保証担当者、出荷可否決定者）の製造記録書／受入保管出庫記録書等の署名捺印確認 ・品質部門責任者（品質保証担当者、出荷可否決定者）の試験検査記録書／試験成績書の署名捺印確認	
7.1.7	PET 薬剤の使用期限内の品質の安定性を確保しているか ・製品保管記録／出荷指図書内の出荷予定時刻および使用期限欄記載確認	
7.1.8	製品について、ロットごとに所定の試験に必要な量の 2 倍以上の量を参考品として定められた期間、適切な保管条件のもとで保存しているか ・参考品の保管出納記録書確認	
7.1.9	試験検査に関する設備・機器および器具のバリデーション、クオリフィケーションを適切に行っているか ・バリデーション（またはクオリフィケーション）実施報告書確認（様式なし）	
7.1.10	試験検査に関する設備・機器および器具を定期的に適切に点検整備及び校正を行っているか ・試験検査設備・器具の使用記録／定期点検／保守修理記録書確認	
7.1.11	試験検査を外部に委託する場合、以下の項目を含む記録を作成しているか ・受託機関の試験計画書等確認（様式なし）	
	試験検査機関の名称	
	試験検査機関等を利用する試験検査の範囲	
	試験検査機関を利用する期間（試験期間）	
	検体名	
	ロット番号若しくは製造番号又は管理番号	
	試験検査項目、試験検査依頼年月日、試験検査実施年月日、検体送付日時	
	試験検査結果とその判定、判定年月日及び判定者名、試験結果の受理年月日	
8	外部試験機関等の利用	
	品質部門のあらかじめ指定した者が、外部試験検査機関等との間で、委託する試験検査に関して次に掲げる事項を取り決めているか ・契約書等確認	
	委託する試験検査の範囲（内容）	
	委託する試験検査に関する技術的条件	

	委託する試験検査に関する外部試験機関の監査	
	試験検体の送付と受領に関する信頼性確保	
	その他外部試験検査機関での試験検査の信頼性を確保するために必要な事項 (再委託の禁止など)	

バリデーション及びベリフィケーション（手順書と運用）		
5.4.2	バリデーション及びベリフィケーションの手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか（VD 基準 5(1)）	
	バリデーション及びベリフィケーションの責任者の業務の範囲権限に関する事項	
	各バリデーション及びベリフィケーションの実施時期に関する事項	
	実施計画書の作成、変更及び承認等に関する事項 ・バリデーション（又はベリフィケーション）実施計画書様式	
	実施結果の報告、評価及び承認（記録方法を含む）に関する事項 ・バリデーション（又はベリフィケーション）実施報告書様式	
	バリデーション及びベリフィケーションに関する書類の保管に関する事項	
	その他バリデーション及びベリフィケーションの実施に関する必要事項	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
9.1.1	バリデーション及びベリフィケーションの手順書に基づき、バリデーション及びベリフィケーション責任者は次の事項が適切に記載されたバリデーション及びベリフィケーションの実施計画書を作成し、必要なバリデーション及びベリフィケーションを実施しているか ・バリデーション（又はベリフィケーション）実施計画書、実施報告書確認	
	項目（該当製品名、対象製造工程、施設、設備機器）	
	当該項目のバリデーション及びベリフィケーションの目的 (バリデーション全体の目的を含む)	
	当該製造手順等の期待される結果(個々の設備工程、機器、中間製品、製品の 具体的かつ検証可能な規格)	
	検証方法（製造、採取、試験、記録、解析の方法）及び検証結果の評価方法	
	検証の実施時期（タイムスケジュール）	
	バリデーション及びベリフィケーション担当者氏名	
	その他必要な事項	
	作成者、作成年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
9.1.2	バリデーション又はベリフィケーション結果をPET 薬剤品質部門に文書で報告しているか ・バリデーション（又はベリフィケーション）実施報告書の品質部門責任者による署名捺 印確認	

9.2	バリデーションの結果により、改善が必要な場合には必要な措置を講じているか	
*	分析法のバリデーションを実施計画書をもとに実施しているか	
	・(分析法) バリデーション実施計画書様式	
	・(分析法) バリデーション実施報告書様式	
	・(分析法) バリデーション実施計画書確認	
*	・(分析法) バリデーション実施報告書確認	
	コンピュータ管理の適格性を検証しているか。また定期的実施しているか	

変更の管理（手順書と運用）		
5.4.3	変更の管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	変更の軽重の規定	
	変更が品質に与える影響が大きいものに関しての変更計画書の作成手順と承認	
	・変更実施計画書様式	
	変更後の文書改訂	
	変更後の教育訓練	
	変更事項に関する病院等 PET 薬剤供給施設への通知	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
10.1.1	変更に関して、起案、作成した変更計画書により、変更による品質への影響把握を行い、その結果を品質部門に承認を受け（実施報告書の品質部門の確認）、変更を行っているか	
	・変更実施報告書様式	
	変更に関する文書の改訂、教育訓練その他の措置を適切に行っているか	
	変更に伴う一連の文書のトレーサビリティは取れているか	

逸脱の管理（手順書と運用）		
5.4.4	逸脱の管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	遵守事項としての全ての逸脱の記録とその方法	
	・逸脱記録書様式	
	PET 薬剤の品質への影響の観点からの逸脱の分類（重大～軽微）	
	逸脱処理の規定	
	再発防止に関する事項	
	・逸脱対策記録書様式	
11.1.1	全ての逸脱を逸脱記録書に記録し保管しているか（逸脱記録書の確認）	
11.1.2	重大な逸脱が生じた場合、逸脱による PET 薬剤の品質への影響を評価し、所要の措置を講じているか	

11. 1. 2 . 2	上記場合、その評価及びその措置を講じ、記録し、品質部門の確認を受けているか（逸脱対策記録書の品質部門の確認）	
-----------------	--	--

品質等に関する情報及び品質不良等の処理についての管理（手順書と運用）		
5. 4. 5	品質等に関する情報（品質情報）及び品質不良等の処理についての管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	品質情報の記録とその詳細調査の手順（品質情報報告書の確認） ・品質情報報告書様式	
	品質情報の内容、その措置および再発防止策の記録の方法	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
12. 1. 1	原因を究明しているか（品質情報調査報告書確認） ・品質情報調査報告書様式	
12. 1. 1	改善が必要な場合に措置を講じているか（品質情報処理記録書確認） ・品質情報処理記録書様式	
12. 1. 2	12. 1. 1 の記録に以下のものを含んでいるか	
	品質情報対象製品の名称、剤型、包装形態及びロット番号又は製造番号	
	品質情報の発生年月日、発生場所及び申出者の住所及び氏名	
	品質情報の内容及び申出経緯	
	品質情報に係る製品の調査結果（使用状況等）	
	参考品の調査結果	
	試験検査記録の調査結果	
	製造記録、保管記録及び製造衛生管理記録の調査結果	
	原因究明の結果の判定	
	改善措置の状況	
12. 1. 3	12. 1. 2 に関し、品質部門の確認を受けているか ・品質情報調査報告書／処理記録書の品質部門の署名捺印確認	

回収処理（手順書と運用）		
5. 4. 5	回収処理についての管理の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容が記載されているか	
	回収作業の責任と役割	
	回収実施方法 ・回収指図書様式	
	PET 薬剤使用機関（院内の当該部門）の回収連絡先及び連絡の方法	

	原因の究明及び所要の措置 ・ <u>回収調査報告書様式</u>	
	回収品の保管と処理方法	
	回収の内容や原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録の作成及び報告 ・ <u>回収処理記録書様式</u> 回収処理記録に必要な事項 回収対象 PET 薬剤の製造施設名 回収品の名称、剤型、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号 回収日 回収品保管場所もしくは廃棄方法 原因究明の結果 改善が必要な場合には改善措置内容と結果	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
13.1.1	回収の原因を究明しているか（ <u>回収調査報告書確認</u> ）	
	改善が必要な場合に措置を講じているか	
13.1.2	回収した PET 薬剤を区分して保管しているか（処理しているか）	
13.1.3	回収の内容や原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、品質部門に報告しているか（ <u>回収処理記録書の品質部門の署名捺印確認</u> ）	

自己点検（手順書と運用）		
5.4.6	自己点検の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	組織及び責任者	
	実施計画 ・ <u>自己点検計画書様式</u>	
	実施内容	
	評価方法	
	点検結果に基づく所要の措置	
	点検結果の報告 ・ <u>自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）様式</u>	
	記録の作成及び保存	
	その他	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
14.1.1	あらかじめ指定された者は、次の事項について定期的に自己点検を行っているか（ <u>自己点検計画書確認、自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）確認</u> ）	
	GMP 組織図	

	製造管理者の業務	
	職員	
	製品標準書	
	製造管理基準書	
	衛生管理基準書	
	品質管理基準書	
	製造所からの出荷の管理、バリデーション、変更の管理、逸脱の管理、品質等に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、教育訓練、文書及び記録の管理並びにその他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順に関する文書	
	構造設備	
	製造管理（製造部門）に関する業務	
	品質管理（品質部門）に関する業務	
	バリデーションに関する業務	
	変更の管理に関する業務	
	逸脱の管理に関する業務	
	品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する業務	
	回収処理に関する業務	
	従前の自己点検の結果に基づき採られた改善措置 改善報告書様式	
	教育訓練に関する業務	
	文書及び記録の管理に関する業務	
14. 1. 2	自己点検結果を品質部門に対して文書により報告しているか ・自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）の品質部門の署名捺印確認	
14. 1. 3	自己点検の結果に次の事項を記載しているか ・自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）確認	
	実施年月日	
	自己点検の結果に基づく判定	
	改善が必要な場合の改善勧告	
14. 2	自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合、所要の措置を講じ、記録を作成しているか ・自己点検結果報告書（GMP 適合状況チェックシート）確認	

教育訓練（手順書と運用）		
5. 4. 6	教育訓練の手順に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	

	責任者等	
	実施計画 ・教育訓練計画書様式	
	教育訓練の内容	
	実施結果の報告 ・教育訓練記録書、個人教育訓練記録書様式	
	教育訓練実施記録の作成と保存に関する事項	
	その他	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
15. 1. 1	あらかじめ指定された者は、作業員に対し、次の事項について計画的に教育訓練を実施しているか ・教育訓練計画書確認	
	GMP 概論	
	衛生管理概論	
	当該製造業者等（製造所）における GMP の概要	
	実際に実施する作業に関連する事項(実地訓練を含む)	
15. 1. 2	教育訓練の実施状況を PET 薬剤品質部門に文書で報告しているか	
	本報告に次の事項が記載されているか	
	実施年月日	
	教育訓練の内容	
	教育訓練を受けた者の氏名	
	教育訓練を行った者の氏名	
15. 1. 3	教育訓練の実施の記録を作成しているか ・教育訓練記録書確認 ・個人教育訓練記録書確認	

文書及び記録の管理（手順書と運用）		
5. 4. 7	文書及び記録の管理に関する文書を作成しているか。また以下の内容を含んでいるか	
	責任者等	
*	文書の分類（定義） ・管理文書一覧様式	
*	・外部文書一覧様式	
	文書作成及び改訂等の管理の手順	
*	文書の配布と旧文書の回収 ・文書配布一覧様式	

	廃止及び廃棄	
	文書のフォーマットと管理番号	
	文書の保存	
	制定者、制定年月日、改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由	
16. 1. 1	あらかじめ指定された者は、文書を作成又は改訂する場合に、PET 薬剤品質部門の承認を受け、配布、保管を行っているか ・ <u>文書の改訂欄の品質部門の承認欄確認</u>	
16. 1. 2	手順書等を作成又は改訂する場合、手順書等に日付を記載し改訂履歴を管理しているか ・ <u>文書の改訂欄確認</u>	
16. 1. 3	この基準に規定する文書及び記録を 5 年間保管しているか	

PET 薬剤の製造施設の構造設備		
17. 1	PET 薬剤製造施設は、GMP 省令及び「薬局等構造設備規則」を参考に、当該 PET 薬剤の物性・特性に基づき、科学的観点から、適切であるか	
17. 2	PET 薬剤製造施設は、PET 薬剤の製造施設の構造設備について、放射性同位元素による放射線障害防止に関する法律の法規制を遵守しているか	

(別紙) 実施記録に必要な書類等及び記録書様式の一覧

4.1	原料、中間製品及び製品の試験検査指図書様式	
	原料、中間製品及び製品の検体採取記録書様式／試験検査実施計画書様式／試験検査記録書様式／試験成績書様式	
	原料、中間製品及び製品の試験検査項目毎の指図書様式／記録書様式	
	原料、中間製品及び製品の自家調製品の調製指図書様式／標準操作手順書／記録書様式	
	容器(資材)の試験検査指図書様式	
	容器(資材)の検体採取記録書様式／試験検査実施計画書様式／試験検査記録書様式／試験成績書様式	
	容器(資材)の試験検査項目毎の指図書様式／記録書様式	
	容器(資材)の自家調製品の調製指図書様式／記録書様式	
	製品の製造指図書様式／記録書様式	
	(外部委託)試験検査指図書様式	
5.1	日常清掃記録書様式	
	定期清掃記録書様式	
	環境細菌検査書記録様式	
	防虫防鼠管理記録書様式	
	日常の職員の衛生管理記録書様式	
5.2	原料及び資材の発注記録様式	
	原料及び資材の受入記録様式	
	原料及び資材の出納使用記録様式	
	原料及び資材の受入試験依頼書	
	製品出荷指図書／製品保管記録書様式／製品出荷記録書様式	
	製品送付状様式／製品受領証様式	
	製造設備・器具の使用記録書様式	
	製造設備・器具の定期点検記録書様式	
	製造設備・器具の保守修理記録書様式	
	キャリブレーション実施計画書様式／記録書様式	
	入室登録届申請様式	
	入退室許可書様式	
	入退出記録様式	

	職員登録票様式	
5.3	(外部委託)試験検査依頼書様式	
	参考品の保管出納使用記録書様式	
	試験検査設備・器具の使用記録書様式	
	試験検査設備・器具の定期点検記録書様式	
	試験検査設備・器具の保守修理記録書様式	
	キャリブレーション実施計画書様式／記録書様式	
*	(試験検査用)標準品の保管出納使用記録書様式	
*	(試験検査用)試薬試液等の調製記録様式	
*	(試験検査用)試薬試液等の保管出納使用記録様式	
5.4.2	バリデーション(又はベリフィケーション)実施計画書様式	
	バリデーション(又はベリフィケーション)実施報告書様式	
*	(分析法)バリデーション実施計画書様式	
*	(分析法)バリデーション実施報告書様式	
5.4.3	変更実施計画書様式	
10.1.1	変更報告書様式	
5.4.4	逸脱処理記録書様式	
	逸脱対策記録書様式	
5.4.5	品質情報報告書様式	
12.1.1	品質情報調査報告書様式	
	品質情報処理記録書様式	
5.4.5	回収指図書様式	
	回収調査報告書様式	
	回収処理記録書様式	
5.4.6	自己点検計画書様式	
	自己点検報告書(GMP 適合状況チェックシート)様式	
	改善報告書様式	

5.4.6	教育訓練計画書様式	
	教育訓練記録書様式	
	個人教育訓練記録書様式	
5.4.7*	管理文書一覧表	
*	外部文書一覧表	
*	文書配布一覧表	

II. 非臨床安全性基準

1. 基本的考え方

本基準は、PET 薬剤を臨床使用するにあたっての要件となる非臨床安全性試験（*in vitro* 試験、*in vivo* 動物試験）についての日本核医学会としての考え方をまとめたものである。

本基準は、当該 PET 薬剤を当該施設で初めて臨床使用する際に、その要件として必要とされる非臨床安全性試験についての考え方である。

これらの試験結果は、本基準の末尾に参考として掲げる「試験の信頼性確保のための考え方」に沿って行われることが望ましい。

また、当該施設以外で、非臨床または臨床の試験データが存在する場合には、入手可能な情報を、その信頼性を評価して利用する。

2. 毒性試験

2. 1. 被験物質

PET 薬剤は、新規の化合物または既に臨床投与の報告のある化合物を、放射性同位元素（radioisotope：RI）で標識合成し、必要に応じて媒体で希釈して使用する。

PET 薬剤の毒性試験においては、以下のいずれかを被験物質として試験を行う。

（1）有効成分（非放射性、別合成法によってもよい）および、標識最終製剤（品質規格に合格したもの、1 週間以上減衰後）。単位体重あたり臨床投与量の 100 倍¹。

（2）非放射性最終製剤（非放射性核種原料（F-19 アニオン、C-12 ヨウ化メチル等）を加えたコールドランによって製造されたもの）。単位体重あたり臨床投与量の 100 倍。

試験方法については、下記の厚生労働省通知に示される「マイクロドーズ臨床試験」（MD 試験）および MD 試験以外の「探索的臨床試験」に示される要件に基づき、単回投与、反復投与のそれぞれの場合の考え方を本基準において示す。

・「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」平成 20 年 6 月 3 日 薬食審査発第 0603001 号（MD 試験通知）

・「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

¹毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合、希釈前のいわゆる原薬を使用して毒性試験を行うこともある。原薬を使用しても毒性試験の投与液量が動物投与の許容範囲を超える場合には、最終製剤や原薬を用いるのと同等の安全性の確認が取れる、科学的合理性が十分に説明できる別の方法を用いてもよい場合がある。例えば、最終製剤と同等の不純物プロファイルを有するコールド体を被験物質とした毒性試験を（追加で）実施すること等により、非臨床的な安全性が確認できるケースもある。

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, Riley 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る。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、その機能の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う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