

薬食審査発 0611 第 1 号
平成 24 年 6 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

「診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン」について

医薬品の承認申請の目的で実施される診断用放射性医薬品の非臨床試験、臨床試験の評価方法等について、ガイドラインを取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知方お願いいたします。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上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ことを申し添えます。

別添

診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン

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 診断能の評価
 - 4.2.5.3 診断能の比較
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(探索的試験)
 - 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 第三相試験(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

解説

用語解説

参考文献

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、一般的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（ICH：International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）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（平成9年厚生省令第28号。GCP：Good Clinical Practice）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ることが適切でない場合もある。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。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における診断、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、実施方法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（昭和 35 年法律第 145 号）第 2 条第 1 項に規定されている医薬品のうち、原子力基本法（昭和 30 年法律第 186 号）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」という。）を構成元素に持つ非密封の化合物及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、又は陽電子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、以下のいずれか、又は、その複数を意味している。

- 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の状況（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、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。
- 臨床推奨用量は、放射線被ばくも考慮して、決定する必要がある。

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。）を初めてヒトに投与するには、それに先だって治験薬に関する非臨床試験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」（平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）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。

診断用放射性医薬品の場合、下記の特徴を踏まえ適切に実施する必要がある。

- 用量は、放射エネルギー（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変化を除き、放射エネルギー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。放射性医薬品の投与量（放射エネルギー）は、調製から投与までの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エネルギーであり、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。
- 原則として単回投与である。

「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 17 年 3 月 31 日付け薬食審査発第 0331009 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）では、科学的に正当な理由が示される場合には、放射性医薬品の薬理作用に関する資料、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の一部の添付を省略することができるとあり、また、投与量によっては、「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 日付け薬食審査発第 0603001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）が適用可能な場合もあることから、非臨床試験及び臨床試験を計画するにあたっては、当該通知も参考にすること。

- ① 起原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及び実効線量を算出する。

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 (Medical Internal Radiation Dose) 法により算出することで可能となる。

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

- 毒性試験で最大耐量を得る必要はない場合もあるが、臨床曝露量に比して十分高い曝露量までの安全性を確認する必要がある。
- 臨床試験の投与量がマイクロドーズ臨床試験（以下「MD 試験」という。）の範囲に該当する場合であって、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ときは、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医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下、「GLP」という。）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 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 $500 \mu\text{g}$ 以下、最大 5 回投与でかつ各用量 $100 \mu\text{g}$ 以下（各用量最大無毒性量 (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。
- 臨床における用法用量が単回投与である場合には、申請までに 4 週間の反復投与毒性試験を行うことで差し支えない。
- 最高用量は、臨床曝露量に比して十分高い曝露量までの安全性を確認する必要がある。

3) 生殖発生毒性

診断用放射性医薬品は、その放射線の影響を考慮する必要があることから、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。拡張型単回投与毒性試験及び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。

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。ただし、何らかの試験又は構造活性相関情報があれば治験届時に提出することが必要である。

5) 局所刺激性

一般毒性試験において評価することが望ましい。

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。

- i. 効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び薬物動態試験に用いる被験物質としては、有効成分、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. 安全性薬理試験及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。ただし、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や他の検査結果や経過観察等から、情報が正確であるかを推定する。

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、治験の計画段階で適切な相談制度を活用して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、及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、又は病変の大きさ・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あらかじ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[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)

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おそれがある。したがって、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。

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。第三者による盲検下読影に基づく診断能(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、事前に治験実施計画書等に規定しておく。

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）、投与される治験薬の情報（画像毎の実際に投与された治験薬の種類、投与量等）、及び最終的な結果（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 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、投与される治験薬の情報（画像毎の実際に投与された治験薬の種類、投与量等）及び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、事前に治験実施計画書等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

- 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：例えば、CTの画像と治験薬の画像や、既承認の診断用放射性医薬品と治験薬の画像等、異なる画像を同時に（又は、ほぼ同時に）撮像し、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。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、あらかじめ治験実施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、試験計画時において適切な統計解析計画を立案し、これを治験実施計画書に明記することを推奨する。

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2》。

4.2.5.2 診断能の評価

画像診断薬の診断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。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。

4.2.5.3 診断能の比較

治験薬と比較対照となる診断技術の診断能の比較では、それぞれの診断方法による結果と真のスタンダードとの一致性とを比較する《解説3》。

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、複数の疾患をまとめて評価すること、又は代表的疾患の評価により他の疾患の評価が可能となる場合もある。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。

診断用放射性医薬品は、多くの場合、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）投与量で検査目的を実現できるため、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。したがって、一般的に投与量に依存する有害事象を起しにくい。このため、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。

診断用放射性医薬品の臨床試験における投与量、投与回数、投与期間は、通常治療薬の臨床試験とは異なることを踏まえ、適切なデザインの臨床試験を実施することが望ましい。

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相試験は、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可能な場合もある。

5.1.2. 治験責任医師等及び実施医療機関

放射性医薬品の取扱い及び評価に十分な知識・経験を有する医師並びに臨床薬理学に精通した医師が共同して医療法の遵守の下、実施する。試験の遂行に必要な機器及び体制を完備し、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

女性を対象とする場合は、今後妊娠の可能性のある女性は避ける必要がある。ヒト初回投与試験の場合には、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」（平成24年4月2日付け薬食審査発0402第1号）を参照すること。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の臨床評価法に関するガイドライン」（平成5年12月2日付け薬新薬第104号）を参照し、慎重な配慮のもとに行う。いずれの場合も、

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、その後に行われる第 II 相試験以降において診断能を評価する場合の正常状態における情報として活用可能であり、診断におけるカットオフ値を設定する場合の参考となりうる。

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用量を選択する。

用法・用量の設定の観点からは複数の用量を設定する必要はあるが、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

治験薬投与前後の適切な時点での検査、問診等から明らかとなった治験薬投与後の有害事象の発現状況等から、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、非臨床試験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及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。

5.2 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・用量の設定及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、対象患者集団、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

放射性医薬品の取扱い及び評価に十分な知識・経験を有する医師並びに対象疾患領域に専門知識を有する医師が共同して医療法の遵守の下、実施する。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。ただし、治験薬の投与放射エネルギー、投与される物質、放射能分布、画質、診断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能の関連性評価が可能である。

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}）。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、これをもって、用法・用量試験のデザインとすることができる。

5.2.4.2 有効性

第Ⅲ相試験での検証仮説が適切に設定できるよう、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。先行する臨床試験において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、診断薬であるため、例えば第Ⅲ相試験は診断の確定した患者を対象とするが、製造販売後は症状から対象疾患を疑う段階の患者が対象となるなど、必ずしも対象患者が一致しない場合がある。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、設定根拠とともに治験実施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評価項目とする。

5.3.4.4 安全性

第Ⅱ相試験に準じる。

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。ただし、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：画像評価の再現性

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、連続量データの場合には級内相関係数（ICC : Intraclass Correlation Coefficient）が広く用いられている）。

解説 3：診断能比較についての統計解析：

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。

用語解説

ROC 曲線	<p>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。</p>
ROI（関心領域）	<p>Region of Interest</p> <p>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。</p> <p>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、又は画素当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>
SPECT	<p>Single photon emission computed tomography</p> <p>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>
カットオフ値	<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>
感度 Sensitivity	<p>疾患を有する群において検査が陽性となる確率</p> <p>*感度、特異度の計算式参照</p>
陽性的中率 Positive Predictive Value	<p>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</p> <p>*感度、特異度の計算式参照</p>
陰性的中率 Negative Predictive Value	<p>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</p> <p>*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。 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>
<p>実効線量</p>	<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。 単位は、通常、シーベルト (Sv) を用いる。</p>
<p>情報の臨床的意義</p>	<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>
<p>探索的試験</p>	<p>事実から仮説を導くことを目的とする試験。 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>
<p>特異度 Specificity</p>	<p>疾患を有しない群において検査が陰性となる確率 *感度、特異度の計算式参照</p>
<p>バイアス</p>	<p>結果や推定が真の値から特定の方向にずれること、又はそのようなことが起こるプロセス。 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。 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と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の効力。</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

診断用放射性医薬品の臨床評価に際して参考とすべき文献など

統計関係：

- ・ Fleiss JL, Levin B, and Paik MC. Statistical Methods for Rates and Proportions 3rd edition, pp 598. Wiley Interscience, 2003.
- ・ 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.
- ・ Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical Methods in Diagnostic Medicine, pp. 104. Wiley Interscience. 2002.
- ・ Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. Statistical Methods in Diagnostic Medicine, pp. 169. Wiley Interscience. 2002.
- ・ 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>

- ・ 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>
- ・ 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>
- ・ 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>

- ・ 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>
- ・ 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>

- ・ 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27日付け厚生省令第28号）
- ・ 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日付け薬食審査発第0603001号）
- ・ 「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（平成22年2月19日付け薬食審査発0219第4号）
- ・ 医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について(平成17年3月31日付け薬食審査発第0331009号)
- ・ 「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（平成5年12月2日付け薬新薬第104号）
- ・ 臨床試験の一般指針について（平成10年4月21日付け医薬審第380号）
- ・ 「臨床試験のための統計的原則」について（平成10年11月30日付け医薬審第1047号）
- ・ 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」について（平成24年4月2日付け薬食審査発0402第1号）

その他：

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