

日本核医学会

分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤の基準

## II. 非臨床安全性基準

2011 年 10 月理事会承認

2011 年 11 月一部修正

## 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。

(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<sup>1,2</sup>。

## 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<sup>3</sup>。
- ・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 $\mu$ g を超えない場合には、実施しなくてもよい<sup>4</sup>。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. 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。

---

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup>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。

<sup>4</sup> 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  $\mu$ 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。

・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 $\mu$ g、総投与量において 500 $\mu$ 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<sup>5</sup>とする。

・安全性薬理試験コアバッテリー

・Ames 試験（Ames 試験が不適當な場合はその他の代替試験）<sup>6</sup>。

## 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<sup>7</sup>。

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。

---

<sup>5</sup> M3 通知第 1.5 節を参照。

<sup>6</sup> 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。

<sup>7</sup> 算出された線量の評価に関する考え方は、日本核医学会で別に作成中であり、近く公表予定である。

## 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<sup>1</sup>。

・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

---

<sup>1</sup> 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.