

薬食審査発第 0603001 号
平成 20 年 6 月 3 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



マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

マイクロドーズ臨床試験については、総合科学技術会議報告書「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（平成18年12月）」及び厚生労働大臣の検討会報告書「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書（平成19年7月）」において、その指針を早急に検討・公表すべき旨の指摘があったところであり、その指針について、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」（主任研究者 大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長）において検討がすすめられてきました。

今般、「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」の研究結果を踏まえて、別添のとおり「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」を作成いたしましたので、貴官下関係業者及び医療機関等に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本ガイダンスは、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るため、今後、科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改訂されるべきものであることにご留意願います。



(別添)

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

1. 基本的考え方

治験については薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第2条第16項にその定義が定められており、「法第14条第3項の規定により承認申請に際して提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施のこと」とされている。

医薬品開発の過程でマイクロドーズ臨床試験が実施された場合、将来的な医薬品の承認申請時に当該試験結果を提出する必要があることから、法に基づく治験として「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月厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。）」その他の関係法令を遵守する必要がある。

本ガイダンスは、これら関係法令を遵守することを前提に、マイクロドーズ臨床試験実施に際しての留意事項その他の基本的考え方についてとりまとめたものである。

なお、本文書に挙げた各事項は、現時点における科学的知見に基づいて検討されたものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて改訂されることに留意する必要がある。

(1) 定義及び適用範囲

マイクロドーズ臨床試験とは、ヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量（以下「薬効発現量」という。）の1/100を超えない用量又は100 μ g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をいう（注1-1）。

本ガイダンスは、主として低分子化合物を適用範囲としている。なお、生物由来製品又は体内で如何なる受容体が関与するか十分な知見が得られていないものなど従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。

注1-1: 抗がん剤など、まれに薬効発現量よりも最大無毒性量（NOEL）の方が少ない場合がある。最大無毒性量（NOEL）については、拡張型単回投与毒性試験（「2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験等の範囲」参照）により明らかにすることとしているが、薬効発現量よりも最大無毒性量（NOEL）

の方が少ない場合には、最大無毒性量（NOAEL）の1/100を超えない用量又は100 μg のいずれか少ない用量をマイクロドーズ臨床試験の最高用量として採用すべきである。

なお、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH: International Conference on Harmonisation of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）においては、平成18年度より「The ICH Guideline on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals（医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン）」の改訂作業の中でマイクロドーズ臨床試験に関する検討を行っている。その検討に当たっては、被験物質を反復投与してPositron Emission Tomography（PET）により測定するなどの手法についても俎上にのぼっており、今後、ICHにおいてガイドラインが合意された場合、それに合わせて本ガイダンスの改訂を検討する予定である。

（2）目的

マイクロドーズ臨床試験実施の目的は、被験物質のヒトにおける薬物動態に関する情報を医薬品の臨床開発の初期段階に得ることである。具体的には、被験物質の吸収や血中動態、排泄特性、ヒトにおける代謝物プロファイル等を明らかにすること、分子イメージング技術を用いて被験物質の体内における局在に関する情報を得ること等である。

（3）測定方法

マイクロドーズ臨床試験における主な被験物質測定法としては、以下の方法がある。

- ① ^{14}C 等の放射性同位元素で標識した被験物質（以下「放射性標識体」という。）を被験者に投与し、例えば Accelerator Mass Spectrometry（AMS: 加速器質量分析法）を用いて血液中（又は尿中若しくは糞中）の濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物の薬物動態学的情報（AUC、 $T_{1/2}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、分布容積、初回通過効果、生物学的利用率、尿糞中排泄率等）を得る。
- ② 放射性同位元素で標識しない被験物質を被験者に投与し、高感度の液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS/MS: Liquid Chromatograph / Mass Spectrometry / Mass Spectrometry）等により未変化体や代謝物の薬物動態学的情報を得る。
- ③ 被験物質を ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等のポジトロン放出核種で標識し、Positron Emission Tomography（PET: 陽電子放射断層撮影法）を用いて、

被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。又は被験物質を¹²³I、^{99m}Tc、¹¹¹In等で標識し、Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)を用いて同様に測定する(注1-2)。

注1-2：以下、「PET」はSPECTを含むものとして記載する。

2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験等の範囲

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たっては、原則として、事前に少なくとも以下の非臨床試験を実施すべきである(注2-1)。

(1) 拡張型単回投与毒性試験

一種類のほ乳類の雌雄を用いた拡張型単回投与試験について、対照群を設けた上で実施する。当該試験の実施により、当該被験物質の実験動物に対する最大無毒性量(NOEL)及び最小毒性発現量を確立するか、又はマイクロドーズ臨床試験における当該被験物質の投与量に関する適切な安全域(margin of safety；通常、体表面積換算で100倍以上)を確立する必要がある。この場合の毒性としては、期待する薬理作用との関連性如何に関わらず毒性を評価すべきであり、毒性が発現した場合には最大無毒性量(NOEL)及び最小毒性発現量設定の根拠とすべきである。

投与経路としては、当該被験物質のマイクロドーズ臨床試験における予定投与経路とする。なお、当該被験物質のマイクロドーズ臨床試験における予定用量に対し、体表面積換算でその1000倍量を用いても毒性が認められない場合、当該1000倍量を拡張型単回投与毒性試験の上限用量としても差し支えない。

観察期間は2週間とし、毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性について、用量及び時間との関連で観察し記録する。また、適切な時期(通常、投与翌日及び2週間の観察期間終了時)に血液検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査を行う。なお、病理組織学的検査については、高用量群に組織学的変化がなければ、対照群及び高用量群のみ行うことで差し支えない。

(2) その他の非臨床試験

① 局所刺激性については、マイクロドーズ臨床試験の実施前に評価しておく必要があるが、拡張型単回投与毒性試験における投与局所等の観察により局所刺激性の評価が可能であれば、改めて試験を実施する必要は

ない。

- ② 遺伝毒性試験については、必ずしもマイクロドーズ臨床試験の前に評価を終了しておく必要はない(注2-2)。
- ③ 薬理作用に関し、マイクロドーズ臨床試験の実施前に、安全性薬理試験を終了させておくことは必ずしも必要ではないが、適切な in vivo/in vitro 試験により、治療標的に関連した薬理作用など、被験物質の主たる薬理作用について明らかにしておく必要がある。また、薬効発現量を明らかにしておくことが必要である。(「3. 最高投与量設定の方法」参照)。
- ④ 放射性標識体を用いる場合は、放射線被ばくのレベルとその安全性に関する評価を事前に終了しておく必要がある。

(3) 留意事項

拡張型単回投与毒性試験や(2)①の局所刺激性試験を実施する場合など、安全性に係る非臨床試験の実施に当たっては、「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9年厚生省令第21号。G L P : Good Laboratory Practice)」を遵守する必要がある。また、実施された非臨床試験の結果は、当該被験物質に係るマイクロドーズ臨床試験その他の治験実施の科学的根拠として位置づけられるものでなければならない。

注2-1: 注1-1で記載のとおり、現在、ICHでは「医薬品の臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン」の改訂作業を行っており、その結果に基づき、事前に必要とされる非臨床試験の範囲は変更される可能性がある。

注2-2: Munro ら(1996)¹⁾の解析に基づき、FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) は食品用香料の摂取が $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ (約 $30\text{ng}/\text{kg}$) 以下であれば、一生涯摂取しても安全性の懸念はないとした(WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)²⁾。マイクロドーズ臨床試験における投与量の上限は $100 \mu\text{g}$ (約 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$) であるが、これは、 $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ を一生涯摂取した場合の暴露量(50年として、約 $550 \mu\text{g}/\text{kg}$)と比較しても100分の1以下である。この考え方を基礎にMullerら(2006)³⁾は遺伝毒性を有する医薬品中の不純物限度量について考察し、1ヶ月以下の暴露の場合の実質安全量を約 $120 \mu\text{g}/\text{day}$ とした。これに基づき、ICHのQ3Aの指針では一日摂取量が 0.2mg 以下の不純物については報告(承認申請書の添付資料への記載)、構造決定及び安全性確認の必要性はないとしている⁴⁾。このようなことを踏まえ、本ガイダンスは $100 \mu\text{g}$ 以下の投与を対象としていることから、遺伝毒性の事前評価は不要とした。

3. 最高投与量設定の方法

マイクロドーズ臨床試験における一回当たりの最高投与量としては、薬効発現量の1/100を超えない用量（薬効発現量よりも最大無毒性量（NOAEL）の方が少ない場合には最大無毒性量（NOAEL）の1/100を超えない用量）又は100 μg のいずれか少ない用量としているが、薬効発現量の推測方法として代表的なものとしては、以下の2つの方法がある。

(1) 経験的な方法

動物における薬効発現量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの薬効発現量を推定する方法（注3-1）。

(2) 薬物動態学的情報を用いる方法

薬効発現の作用機序等により異なるが、最大血中濃度（ C_{max} ）又は血中濃度時間曲線下面積（AUC）を基準に推定する方法（注3-2）。

注3-1：体表面積換算については、米国食品医薬品庁（FDA：Food and Drug Administration）の初回投与量設定法のガイダンス⁵⁾において採用されている。また、FDAの探索的IND研究に関するガイダンス⁶⁾においても用いられている。欧州医薬品庁（EMA：the European Medicines Agency）のマイクロドーズ臨床試験に関するポジションペーパー⁷⁾によると、限界用量（limit dose）の設定のための拡張型単回毒性試験結果をヒトへ外挿する方法（allometric scaling）としては、体表面積を考慮することとされている。これらのことから、現在、体表面積換算による方法は薬効発現量を推定する方法として一般に採用されているものと考えられる。しかしながら、この予測方法はあくまでも経験則であり、精度の高い予測法とは言い難い。動物を用いた *in vivo* データ及びヒト組織や細胞を用いた *in vitro* データ等を総合的に評価して有効血中濃度が予測可能であれば、より精度の高い方法として、次の注3-2の方法が推奨される。

注3-2：ここでは、 C_{max} を基準に推測する方法について解説する。まず、適切な動物での薬効発現量における最大血中濃度（ C_{max} ）を求める。血漿タンパク結合について、動物とヒトとの種差を補正し、ヒトでの薬効発現量における C_{max} （ヒト推定 C_{max} ）を推定する。（この方法は、動物もヒトも血漿タンパクと結合していない遊離型で薬効を発現すると仮定している。なお、遊離型、結合型それぞれの作用発現への寄与が不明の場合には、タンパク結合を補正した場合としない場合の両者を計算し、より低い方を採用する。）。更に、動物における分布容積及び動物及びヒトにおける血漿タンパク結合情報をもとにヒトにおける分布容積（ V_d ）を推定する。最後に、ヒト推定 C_{max} と V_d の積から、ヒトでの薬効発現量を計算する。

なお、 C_{max} でなく、AUC を薬効の指標として用いる場合も、動物で薬効が得

られた際の遊離型 AUC と同じ遊離型 AUC でヒトも薬効を示すものとして、投与量を推定し、遊離型、結合型それぞれの作用発現への寄与が不明の場合には、タンパク結合を補正した場合としない場合の両者を計算し、より低い方を採用する。

4. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方

(1) AMS を用いる場合

放射性標識体による被験者の内部被ばくに関し、AMS を用いる場合に使用する ^{14}C については、一般に、自然界に存在する放射能による被ばくを超えない範囲で試験を実施しうることが知られており、国際放射線防護委員会 (ICRP: International Commission on Radiological Protection) による勧告⁸⁾で示された「一般公衆の年間被ばく線量限度」以下で実施可能である。このような場合においても、被験者の内部被ばくについて適切に評価すべきである。(注 4-1、注 4-2)

注 4-1: ^{14}C 及びポジトロン核種の体内被ばく線量を予測・評価する方法としては、一般に、米国核医学会 (The Society of Nuclear Medicine) の内部被ばく委員会 (MIRD: Medical Internal Radiation Dose Committee) により提唱されたミルド法 (MIRD Dose Estimate)⁹⁾により行うが、これまでの研究から、高感度の質量分析装置である AMS を用いる場合には、ヒトに投与する RI 量も 500nCi (18.5kBq) 以下で十分目的を達するといえる。なお、採用した方法及び内部被ばく線量の評価については、治験薬概要書に明記されるべきである。

ICRP の体内動態モデルとしては、ヒトへの ^{14}C 放射性標識体による内部被ばくについてのモデルが年齢群別に提唱されている。このモデルでは、体内における ^{14}C は全組織に急速にかつ均一に分布し、成人では半減期 40 日で消失するとされている。ICRP は、1Bq の ^{14}C 標識有機化合物を経口摂取したときの実効線量 (Sv) 及び線量係数 (Sv/Bq) について、成人に対して $5.8\text{E}-10$ (Sv/Bq) としている¹⁰⁾。一般に、医薬品は体内の臓器・組織に不均一に分布し、医薬品の半減期として 4 日以内に体内から消失するが、仮に全ての ^{14}C 放射性標識体がこのモデルに従うとして、成人に 500nCi 投与した場合の実効線量は、 $10.7\mu\text{Sv}$ と計算される。このことから、 ^{14}C で標識した放射性標識体を 500nCi 以下投与した場合の被ばく線量は、ICRP による一般公衆の年間被ばく線量限度 (1mSv) 以下であり、かつ自然界から受ける年間被ばく線量よりもはるかに低く、当該放射性標識体の投与による健康影響はないものと考えられる。なお、ICRP では、未成年者等について、成人とは異なる生物学的半減期及び線量係数を定めている

ので、小児等の成人以外の集団でマイクロドーズ臨床試験を実施することが必要不可欠な場合には、特に慎重に被ばく線量の評価を行うべきである。

注 4-2：AMSを用いる場合に使用する ^{14}C については、我が国の「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和32年法律第167号、以下「障防法」という。）」第2条第2項に基づく放射性同位元素の下限数量以下の用量で実施可能である。すなわち、「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令（昭和35年9月30日政令第259号）」第1条及び「放射線を放出する同位元素の数量等を定める件（平成12年科学技術庁告示第5号）」によると、 ^{14}C （一酸化物及び二酸化物を除く）については下限数量10MBqかつ濃度10Bq/mgを超えるものを障防法に規定する放射性同位元素として同法による規制の対象としているが、AMSを用いるマイクロドーズ臨床試験については当該下限数量以下の用量で実施可能である。

（2）PETを用いる場合

PETを用いる場合に使用する ^{11}C その他のポジトロン放出核種については、個別のマイクロドーズ臨床試験の実施計画ごとに、被ばく線量の安全性を評価すべきである（注4-1）。

（3）その他

上記（1）、（2）のいずれの場合についても、内部被ばく線量の推定及びその評価にあたっては、以下二つの側面から検討すべきである。

- ① ヒト内部被ばく量推定を目的に、実験動物を用いた体内分布等の測定（動物種・例数・投与量等を勘案）（注4-3）
- ② 上記①の実験動物による内部被ばくデータに基づき、ヒト内部被ばく線量の推定（用いる核種に対応する内部被ばく線量推定計算）（注4-4）

注 4-3：放射性標識体をヒトに投与した際の内部被ばく量推定に関し、特に ^{14}C 放射性標識体については、有色ラットに当該被験物質を予定投与経路にて投与して、経時的に各臓器・組織中の放射能濃度を測定することが適切である。この動物体内分布試験に関する標準的試験方法に関する既存のガイドラインは見あたらないが、一般的なものとしては、以下のような方法がある。

- ① まず、定性的に放射能濃度の高い臓器・組織を特定するために、適当な時間間隔（以下「1時点」という。）を定め、 ^{14}C 放射性標識体を投与した時点をも0時点とする。1時点1匹の動物を安楽死させ、凍結し、全身の薄切片を作成してX線フィルム又はイメージングプレートにより放射能の分布画像データを取得する。これを10時点程度実施し（投与後3日又は7日などの長

時間を含める)、特に長期間残留する傾向のある臓器・組織を確認する。

- ② 上記①の方法により放射能濃度を定量的に測定すべき臓器・組織を選定した後、1時点3～5匹の動物を用いて、上記①と同様のプロトコールに従い¹⁴C放射性標識体を投与、安楽死させ、解剖し、各臓器・組織中の放射能濃度を測定する。解剖して臓器・組織を摘出する代わりに、全身切片を用いた分布画像データを定量化して放射能濃度を測定する方法を採用してもよい。また、PETを用いる放射性標識体の場合にはPETによる測定そのものを実施することにより、動物における体内分布データを容易に得ることが可能である。

注4-4：実験動物の体内分布データを用いて動物での内部被ばく線量を求め、放射性標識体を投与した時のヒトにおける内部被ばく線量を推定し、これに安全性を考慮した係数を乗ずることによりヒトでの内部被ばく線量の上限值を推定することが可能であるが、いかなる計算方法を採用すべきかについては、核種の種類により異なるものである。実験動物とヒトとでは薬物動態に種差が存在することから、薬物動態学的な手法により種差を補完するよう、計算方法を改良することも考えられるが、現時点では、ヒト内部被ばく量推定のためにいかなる国際的に認められた方法を選択するかについては、個別に専門家の意見を求めるべきである。

5. 被験物質の品質管理に対する考え方

(1) 基本的考え方

マイクロドーズ臨床試験において使用する被験物質のうち、標識していない被験物質については、「2. マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験の範囲」で求めている試験で用いたものと同一ロットで実施することが望ましい。また、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準について（平成9年3月31日付け薬発第480号。以下「治験薬GMP」という。）」の遵守が求められる（注5-1, 5-2）。更に、ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、¹⁴C放射性標識体や標識していない被験物質とはその製造方法や使用する設備等が異なる。このような状況を踏まえ、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理については、以下の考え方を基本とすべきである。

- ① 放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合、標識していない被験物質の品質管理を基本として、特に未知の不純物の有無や不純物プロフィールを検討するなど、

当該製造工程の差異が品質に及ぼす影響を及ぼすかについて検討する必要がある（注5-3）。また、放射性標識体が適切な放射化学的純度を有していること、不純物に有意な放射活性がないことの確認等を行う必要がある。

その場合、前者の不純物に係る検討については、関連するICHのガイドライン（ICHQ3A）⁴⁾の考え方を参考にするとともに、前者及び後者の放射性純度等について、必要に応じ、非放射性原料を用いて放射性標識体の合成と同じ方法で一連の製造の実施（いわゆる「コールド・ラン」）を検討すべきである。

- ② 放射性標識体による非臨床試験の実施が困難な場合、標識していない被験物質による非臨床試験の結果は、厳密には放射性標識体そのものに関する結果とは言い難い。このような場合、上記「4. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方」に基づく内部被ばくに関する評価及び上記①の品質管理を行うことにより、当該放射性標識体と標識していない被験物質は同等のものとして取り扱い、標識していない被験物質に係る非臨床試験に関する知見をもって放射性標識体に外挿するとの考え方に基づきマイクロドーズ臨床試験を実施する必要がある。このことについては、欧米においても同様の考え方に基づきマイクロドーズ臨床試験が実施されている。
- ③ マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質については、繰り返し何回も製造せずに1回の製造で必要量を賄う場合がある。このような場合の品質管理としては、繰り返しの大量生産を前提としたバリデーションによるのではなく、ベリフィケーションの実施が妥当と考えられる場合もあり、工程ごとにその妥当性を検証した上で実施すべきである。その詳細については現在検討中の治験薬GMPの関係規定を参考とすべきである。

注5-1：治験薬GMPについては、「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書（平成19年7月27日）」において「治験の特性を考慮した品質確保が可能となるよう、見直しを図ることが必要である」との指摘を受け、必要な見直しを行っているところであり（平成20年5月末現在）、見直し後の治験薬GMPを遵守すべきである。

注5-2：治験薬のGMPに係る欧米の状況として、FDAは、2004年、今後のGMPについて”risk-based approach（リスクの高低に応じ厳格な対応を求める考え方）”を基本的考え方とする報告書¹¹⁾をとりまとめた。ICHにおける品質に関するガイドライン検討に際してもFDAはこの考え方に基づき議論に臨んで

いる。なお、FDAは、2006年、治験の第I相試験に用いる治験薬のGMPに関し、従来よりも柔軟な対応のあり方について、具体的にガイダンス案¹²⁾により示したが、未だ最終決定されていない。また、EMAの2005年のガイドライン¹³⁾によると、治験薬の品質管理としては、GMPの全ての規定が適用されるものではなく、開発段階に応じた柔軟な管理が求められるべき旨言及している。

注5-3：ポジトロン放出核種放射性標識体については、その製造に当たり自動合成装置を使用するなど、一般に標識していない被験物質と同一の製造工程とはならない。特に自動合成装置を使用する場合、装置全体が閉鎖系になっていることが多いことなど、治験薬GMPで求められているバリデーションの実施等は事実上困難である。なお、治験薬GMPにおいて規定されているバリデーションとは、治験薬製造に係る構造設備及び手順、工程その他治験薬の製造管理及び品質管理に関する方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書化するものである。このことにより、目的とする品質に適合する治験薬を恒常的に製造できることとなる。

(2) 測定方法に応じた留意事項

マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理に当たっては、その測定方法の違いに応じて、以下の点に留意する。

① AMSで測定する場合

この場合、¹⁴C放射性標識体としての投与量は、通常、 10^{-18} g以下と非常に微量であることから、被験者に投与する被験物質としては、¹⁴C放射性標識体を標識していない被験物質で希釈して製造する。このため、これらの品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要があるが、当該希釈工程の品質管理については、ベリフィケーションによることが適切と考えられる。また被験物質を静脈内投与する場合、¹⁴C放射性標識体を標識していない被験物質で希釈するプロセスを含め、投与するまでの一連の過程内で無菌性を担保する品質管理が必要である。

② LC/MS/MSで測定する場合

この場合、放射性標識体ではなく、標識していない被験物質を微量、被験者に投与することから、その品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要がある。

③ PETで測定する場合

この場合に用いる放射性同位元素としては、¹¹C、¹⁸Fその他のポジトロン放出核種であり、その半減期は極めて短い。したがって、当該放射性標識体の品質管理については、可能な限り治験薬GMPを遵守した

上で、以下の事項を実施することが必要である。

ア 目的とする放射性標識体の標識前の化合物（前駆体）の純度を確
認する。

イ 目的とする放射性標識体及び放射性を有しない同種の元素を被験
物質に標識した化合物（例えば、目的とする被験物質が ^{18}F 放射
性標識体である場合、 ^{18}F の代わりに放射性を有しない ^{19}F を標識
したもの）をそれぞれ合成し、LCやLC/MS等を用いて、両者
の保持時間が一致することを確認するなど、両者の同一性を確認す
る。

また、PETで測定する場合、半減期が極めて短い核種を用いること
から、最終製剤で確認できる検査項目は限られており、その実施に当た
っては以下の点に留意すべきである。

ア 製造工程において、エンドトキシンその他の不純物が混入しない
よう、必要な品質管理を行う。

イ 無菌試験などの生物学的検査について、治験薬GMPでは、通常、
ロットごとに被験者への投与前の試験実施を求めているが、PET
で測定する場合、その半減期が短いことなどから、マイクロドーズ
臨床試験の実施前に無菌試験を完了することが困難と考えられる。
この場合、マイクロドーズ臨床試験実施前にバリデーションやベリ
フィケーションなどの適切な方法により当該無菌工程に問題がない
ことを確認し、全てのロットについて無菌試験を実施することとし
た上で、無菌試験の完了前にマイクロドーズ臨床試験を実施する。

ウ 従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、治験薬G
MPを遵守するほか、変更後の製造工程により得られた被験物質に
ついて、追加変更した製造工程の影響を勘案し、必要な非臨床試験
をあらためて実施する。

エ 合成装置を用いて製造する場合、当該装置を閉鎖系にするなど、
適切な品質管理を実施すべきである（注5-4）。

注5-4：FDG製剤（ ^{18}F で標識したフルオロデオキシグルコース製剤）の品質管理
に関しては、日本核医学会及び日本アイソトープ協会がそれぞれ基準^{14,15}を定
めている。また、これら基準以外にも、研究用に繁用されている基準¹⁶がある。
これらは、FDGなど使用経験の多い製剤に関する自主基準として位置づけら
れるものであり、マイクロドーズ臨床試験の対象となる被験物質に対しては個
別状況に基づきあらためて必要な品質管理の手法を検討すべきである。