

(3) 治験薬の交付

ここでは、被験物質の委託製造と関連して、その交付に関する主な留意点について述べる。

- ① 治験依頼者は、GCP省令第17条第1項の規定に基づき、当該治験依頼者の責任のもとで、治験薬の品質確保、運搬及び受領を確実に行うことを前提に、外部事業者又は実施医療機関等の第三者に被験物質の交付を委託することが可能である。
- ② なお、委託に当たり、治験依頼者は第三者との間で文書により契約を締結するなど必要な措置を講じておくべきである。契約に当たっては、例えば、当該委託に係る業務の範囲、業務の手順、当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを治験依頼者が確認できる旨等について規定するべきである。

6. その他の留意事項

マイクロドーズ臨床試験については、法に基づく治験としてGCP省令その他の関係法令を遵守する必要がある。以下に関連する留意事項について述べる。

(1) 実施体制及び審査体制

マイクロドーズ臨床試験を立案・計画する治験依頼者は、本ガイダンスに基づき、個々のマイクロドーズ臨床試験に特有の留意点に十分配慮しつつ、治験実施計画書を作成する必要がある。

治験依頼者は、適切な実施医療機関及び治験責任医師の選択を含め、マイクロドーズ臨床試験を円滑かつ安全に実施するための試験実施体制を構築しなければならない。

また、治験審査委員会は、倫理的、科学的及び医学・薬学的観点から十分な審議を行うとともに、試験実施又は継続の可否等についての的確に判断する必要がある。そのためには、治験審査委員会においては、内部被ばくに関する事、用量設定に関する事、測定機器に関する事その他のマイクロドーズ臨床試験に特有の事項についても十分な検討がなされる必要があり、必要に応じ以下の方策を採るべきである。

- ① 治験審査委員会に専門家の出席を求め、意見を聴取する（GCP省令第28条）。
- ② 外部の治験審査委員会を活用し、マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な調査審議を一元的に当該治験審査委員会で行う又は治験審査委員会より外部治験審査委員会に特定の専門的事項の一部又は全ての調査審議を依頼する（GCP省令第30条）。

(2) 被験者の選定及び適格基準

被験者の選定及び適格基準の設定については、通常の治験と同様に明確な規定を設けるべきである。また、他の治験との重複参加を避ける、適切な休薬期間を置く等の基準を設ける必要がある。

妊娠可能な女性、小児などに対してマイクロドーズ臨床試験を実施することはより慎重を期するべきであり、実施する場合には、少なくともこれらの集団に対して試験を実施することの妥当性について、その理由とともに治験実施計画書に明示するなどの措置を講じることが考えられる（注6-1）。

注6-1：被験者に対する被験物質そのものの影響及び内部被ばくの影響の双方について十分に検討する必要がある。また、本文に記載する妊娠可能な女性その他の特定集団に対するマイクロドーズ臨床試験の実施が必要となるケースとしては、当該集団に関し、薬物動態を知ることが必要である場合、卵巣、精巣への薬物分布をみる必要がある場合などが想定されるが、当該集団に対しては、例えば、集団の特性に応じ、安全係数を大きくとる、前提とする非臨床試験の項目を追加する、臨床試験実施前・後の検査項目を吟味し必要に応じ追加する、妊娠検査・避妊等の管理体制を厳格にする等の措置を必要に応じ講じるべきである。また、当該集団に対する内部被ばくの影響については、必要に応じICRPの勧告などについても参考にすべきである。このような検討結果等については、治験審査委員会で十分に審議すべきである。

(3) 被験者への説明と同意

被験者への説明と同意についてはGCP省令及び関連通知等に必要事項が定められているが、マイクロドーズ臨床試験においては、特に以下の点についてわかりやすい言葉で説明するよう、留意すべきである。

- ① 試験の目的を明確に説明すること（例えば、被験物質を投与して薬物動態等のデータを取得することにより第I相試験実施の判断に資することを目的とする場合、その説明としては、「薬物動態のデータ収集」とどまらず、「第I相試験実施の判断に資すること」についても明確に説明すること）。
- ② マイクロドーズ臨床試験の特徴として、被験物質の投与量は極めて微量であり、そのため、事前に得られている動物実験等の非臨床試験データは第I相試験の場合に比べ限定的である旨説明すること。
- ③ 放射性標識体を投与する場合、放射性物質による内部被ばくについて説明すること。（例えば、ア. 日常生活レベルを超えない、イ. 健康診断

や日常的に受ける検査と同等又はそれ以下、ウ. これを僅かに超える程度など、具体的に説明すること。)

- ④ 試験の実施により健康被害が生じた場合の補償及び具体的な補償方法について説明すること。

(4) 行政機関への届出等

マイクロドーズ臨床試験の実施等に当たっては、法に基づき、行政に対する届出が必要である。また、治験薬に係る副作用等の報告も必要である。その詳細は法、GCP省令等の関係する規定を参照されたい。

① 治験計画の届出

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり、治験依頼者は治験計画届書を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）に提出する必要がある（法第80条の2第2項及び第80条の3第4項、薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号。以下「規則」という。）第269条及び第277条）。

また、治験計画を変更する場合には治験計画変更届書を提出する必要がある（規則第270条及び第277条）。

② 治験の中止・終了の届出

マイクロドーズ臨床試験の中止又は終了に当たっては、治験中止届書・治験終了届書を提出する必要がある（規則第270条及び第277条）。

③ 副作用等の報告

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり、治験依頼者等が被験物質に関する副作用等について知ったときは、定められた期間内に総合機構へ報告書を提出する必要がある（規則第273条及び第279条）。

7. 引用文献

- 1) Munro et al, Correlation of structural class with no-observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. Food and Chemical Toxicol. 34, 829-867, 1996.
- 2) JECFA, WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)
- 3) Müller et al, A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Reg. Toxicol. Pharmacol. 44, 198-211, 2006.

- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知；「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」（医薬審発第 1216001 号 平成 14 年 12 月 16 日）及び「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」の一部改訂について（薬食審発第 1204001 号 平成 18 年 12 月 4 日）
- 5) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 21 July 2005.
- 6) 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.
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) . Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 23 January 2003. ; Revised edition: CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, 23 June 2004
- 8) ICRP Publication 60 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection
- 9) Keith F. Eckerman and Akira Endo, MIRD: Radionuclide Data and Decay Schemes Society of Nuclear Medicine, New York 2008
- 10) ICRP Publication 72 Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part 5 Compilation of Ingestion and Inhalation Dose Coefficients. Ann ICRP 1996;26(1): 1-91
- 11) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Pharmaceutical CGMPs for 21st century—A risk-based approach: Final report. September 2004.
- 12) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry: INDs—Approaches to complying with CGMP during phase 1. (Draft Guidance) Jan 2006
- 13) European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. EU guidelines to good manufacturing practice, Medicinal products

for human and veterinary use Part II, Basic requirements for active substances used as starting materials. October 2005.

- 14) 日本核医学会. 院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン. 核医学 2001 ; 38 : 131-37.
- 15) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会. サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認めた放射性薬剤の基準 (2001 年改定版). *RADIOISOTOPES* 2001 ; 50(5) : 190-204.
- 16) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会. サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針. *RADIOISOTOPES* 1999 ; 48(12) : i-xxvi.

《参考》

マイクロドーズ臨床試験における放射性同位元素の取り扱い

マイクロドーズ臨床試験では放射性同位元素を使用することが多い。放射性標識体やこれらを含む被験物質の調製等治験薬の製造及び同臨床試験の実施に際しては、法のほか、「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。）」及び「医療法（昭和23年法律第205号）」が主に関連することから、参考として、これら法律による規制を概説する。なお、本稿はごく概括的な内容であり、またこのほかにも労働安全衛生法等により所要の規制がなされており、これらにも留意する必要がある。したがって、マイクロドーズ臨床試験を実際に行うにあたっては、必要に応じて関係する規制当局に相談するなどして、関連する法令等を十分に理解のうえ準備・実施することが必要である。

1. 障防法、医療法の規制の概要

- ・ 障防法においては、一定の数量と濃度を超える放射性同位元素の取り扱いが規制されている。同法によれば、放射性同位元素の使用（放射性同位元素の製造、詰替え等）をしようとする者は、文部科学大臣の許可（使用許可）を受け、放射線取扱主任者の監督の下に、放射性同位元素の使用の他、保管、廃棄、他の許可使用者等からの譲り受け、譲り渡し、記録の作成、保存等を行うことなどが義務付けられている。また、業として放射性同位元素を販売する場合には、文部科学大臣への届出が必要である。
- ・ 放射性同位元素を含む治験薬を製造する者は、その取扱う放射性同位元素が障防法に基づく下限数量及び一定の濃度を超える場合、同法に基づく許可を取得する必要がある。また、製造した治験薬を病院又は診療所（以下「病院等」という）や治験依頼者に引き渡す場合には、販売業の届出が必要である。
- ・ 法上の治験に該当するマイクロドーズ臨床試験は、医療法で規定する病院等において実施されるが、病院等でのこれら放射性同位元素の取扱いは、障防法ではなく医療法により規制される（医療法による規制については、障防法の場合と同様、一定の数量と濃度を超える放射性同位元素の取り扱いが規制の対象とされる。具体的には、都道府県知事への届出、使用場所の制限、使用、貯蔵、廃棄等の施設に関する構造設備基準などが規定されている。なお、二種類以上の異なった放射性同位元素を取り扱う場合、個々の数量及び濃度が一定の数量及び濃度を超えるかどうか勘案する必要

があるほか、それぞれの放射性同位元素の数量の下限数量に対する割合の和が1を超える場合、障防法又は医療法に基づく許可又は届出を必要とする。))。

以下、マイクロドーズ臨床試験で多く使用が想定される核種に応じ、具体的な取り扱い等について説明する。

2. AMS用核種（主として ^{14}C ）

- ・ この場合に主に使用される ^{14}C は長半減期核種であり（半減期：5730年）、長期間の保管によっても実質上放射能は減衰しない。前述のように、障防法や医療法において放射性同位元素として規制の対象となるかどうかについては、放射性同位元素の数量及び濃度によって決まるが、例えばマイクロドーズ臨床試験に使用される非密封の ^{14}C としては、通常、一酸化物又は二酸化物以外のものとして、その総量が10MBq以上かつ10Bq/mg以上の場合に障防法上の放射性同位元素として規制される。したがって、総量が障防法で規定する下限数量10MBq又は濃度10Bq/mgのいずれかが下回る場合、別途、障防法に基づく使用の許可を受けている者を除き、規制の対象外となる。
- ・ 本文でも記載のとおり、AMSで測定する場合の ^{14}C については、ほぼ例外なく障防法又は医療法の規制対象を下回る数量又は濃度で十分実施可能である。したがって、治験薬の製造を行う施設は別として、本臨床試験を実施する病院等及びAMS測定施設については、その数量及び濃度のいずれかが規定以下であることを確認する必要がある。
- ・ 実際には、マイクロドーズ臨床試験に際し、障防法に基づく許可取得者の施設において ^{14}C 標識化合物を合成しこれを含む治験薬の製造が行われ、治験依頼者を經由して治験実施施設である病院等に交付され、被験者に投与された後、血液等の検体がAMS測定施設に移送されることが一般に想定される。この場合の取り扱いとしては、次のように行うことが可能である。

(1) ^{14}C を含む治験薬の製造、運搬等

^{14}C を含む治験薬の製造については、一般に、治験依頼者や治験実施施設（病院等）とは別の、障防法に基づく許可取得者に委託されることが多いと考えられ、当該許可施設においては、障防法に基づく ^{14}C の管理が行われる。当該施設で製造された ^{14}C を含む治験薬の治験依頼者への引き渡しについては、当該治験薬に含まれる放射性同位元素が障防法に規定する数量又

は濃度を超えない場合であっても、放射性同位元素の流通状況についてより確実に把握する観点から、当該許可取得者に対し、障防法に基づく販売業の届出を行うよう指導がなされている（注1）。

（2）治験依頼者から病院等への交付

放射性同位元素を含む治験薬を治験依頼者が病院等へ交付することについては、当該治験依頼者が既に障防法に基づく許可を有する場合、その取扱う治験薬が障防法に規定する数量又は濃度を超えない場合であっても、当該許可取得者は障防法に基づく販売業の届出を行うよう指導がなされている。一方、当該治験依頼者が障防法に基づく許可を有しない場合、その取扱う治験薬が障防法に規定する数量又は濃度を超えない限り、病院等への交付に際して、障防法に基づく販売業の届出を行う必要はない。

（3）病院等での扱い

治験依頼者から¹⁴Cを含む治験薬の交付を受けた病院等においては、当該病院等内で取扱う全ての¹⁴Cの数量及び濃度が常に医療法に規定する値を超えないよう管理する必要がある。一時的であっても数量及び濃度が規定値を超えると、当該病院等は医療法の規制対象となる。なお、規定する数量及び濃度を超えない限り、使用後の廃棄物については通常の医療廃棄物と同様に廃棄することが可能である（注2）。

（4）病院等からAMS測定施設への移送

病院等からAMS測定施設への検体移送については、規定する数量及び濃度を超えない限り、その移送について障防法又は医療法の規制対象とはならない。なお、AMS測定施設においては、当該施設内で取扱う全ての¹⁴Cの数量及び濃度が常に障防法に規定する値を超えないよう管理する必要がある。

注1：「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の一部を改正する法律及び関係法令の施行について（平成17年6月文部科学省学術政策局原子力安全課放射線規制室事務連絡）」の別添1「放射線障害防止法及び関係政省令等の改正の内容」p22に以下のQAが掲載されている。

Q 許可使用者から許可使用者以外の者に下限数量以下の非密封線源を譲渡できるのか。

A 1. 放射性同位元素の流通について、より確実に把握する観点から、販売業の届出を行った上での譲渡をお願いすることとしています。

2. 特に、譲渡を継続して行う場合、（無償譲渡であっても）販売業の届出が必要です。譲渡を継続して行う行為は、通常、使用の目的の範囲外であり、「使用」としてはなじみにくいものです。このような行為は、販売業の届出のうえ、行うことが適切と考えます。

注2：放射性同位元素の数量及び濃度が障防法に規定する値を超えなければ、障防法に従って廃棄する必要はない。なお、廃棄しようとするものが感染性廃棄物など「廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）」に定める産業廃棄物に該当する場合、当該規制に従う必要があることは、通常の医療廃棄物と同様である。

3. PET用核種

この場合に使用される放射性同位元素については、以下の観点から管理を行う必要がある。

- (1) PETに用いるポジトロン放出核種は、半減期が極めて短い核種（ ^{11}C ：20分、 ^{18}F ：110分、 ^{13}N ：10分、 ^{15}O ：2分）であることから、多くの場合、①サイクロトロンを用いたポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射性標識体の合成、③これを含む治験薬の製造、④治験薬の被験者への投与、の一連の行為が病院等内において行われることが想定される。

このうち、①サイクロトロンを用いたポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射性標識体の合成及び③これを含む治験薬の製造については、治験依頼者から当該病院等に委託して行われるものである。これらの工程における放射性同位元素の管理については、病院等の中で行われたとしても医療法ではなく障防法に基づき行われるものであり、当該病院等は障防法に基づく許可を取得しなければならない。

また、当該治験薬はその製造後、④治験薬の被験者への投与のために、陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室内に搬入されるが、当該室内の搬入以降の取り扱いについては医療法により規制される（注3、注4）。

なお、PET用の治験薬を廃棄する場合には、その半減期が極めて短いことから、一定期間、病院等内で保管して放射能の減衰を行い、医療廃棄物として取扱うことが可能である。

- (2) ①サイクロトロンによるポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射線標識体の合成及び③これを含む治験薬の製造について、これらが病院等内ではなく別の施設で行い、④治験薬の被験者への投与が病院等内で行

われる場合（例えば、両施設が放射性同位元素の半減期の観点から時間的に近接する場合）、前者は障防法に基づく許可を取得した施設である必要がある。多くの場合、治験依頼者からの委託に基づき、当該施設は①②③の製造等を行うが、当該施設は、障防法に基づく販売業の届出を行った上で、当該治験薬を病院等へ交付することが可能である。また、この場合の病院等については、医療法により放射性同位元素の管理が行われる必要があり、当該病院等は当該治験薬を入手した後、（１）と同様、医療法に基づき対応する必要がある。

注３：「医療機関において調剤される PET 検査薬等の取り扱いについて（平成 17 年月 28 日 文部科学省科学技術政策局長・学術政策局原子力安全課長、厚生労働省医政局指導課長通知」参照のこと。

注４：病院等内で①②③の工程を行う施設は、障防法の使用許可取得を必要とするが、製造した治験薬を同病院等内の陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室内に搬入する場合には、障防法の販売業に係る届出は不要である。

（了）