

事務連絡
令和7年3月26日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第二部

「診断用放射性医薬品の開発における非臨床試験に関する留意事項
(Early Consideration)」について

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

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等については、『「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』（平成24年6月11日付け薬食審査発0611第1号）により示されています。

今般、当該ガイドラインで示された内容を補完するとともに、新たに発出されたICHガイドライン等を踏まえ、現時点における規制上の考え方をより明確に提示することを目的として、診断用放射性医薬品の開発における非臨床試験に関する留意事項を整理しましたので、別添のとおりお知らせいたします。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人 欧州製薬団体連合会

日本放射性医薬品協会

診断用放射性医薬品の開発における非臨床試験に関する留意事項
(Early Consideration)

令和7年3月26日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
新薬審査第二部

1. はじめに

診断用放射性医薬品においては、効能・効果が化合物の薬理作用の発現に基づくものではないことや、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場合が多いなどの特徴があり、一般の医薬品における標準的な非臨床及び臨床評価の方法を一律に適用することが適切ではない場合もあることから、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ガイドラインとして「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」（以下、「ガイドライン」）¹⁾が発出されている。しかしながら、ガイドラインに示された非臨床試験項目、その実施時期等の内容に関する議論がしばしば生じている。

本文書の目的は、診断用放射性医薬品の開発に際して必要な非臨床試験について、ガイドラインで示された内容を補完するとともに、新たに発出されたICHガイドライン等を踏まえ、現時点における規制上の考え方をより明確に提示することである。なお、本文書に示す留意事項は、これまで得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意されたい。

2. 非臨床試験に関する留意事項

2.1 薬理作用に関する資料

- 安全性薬理について

ガイドラインでは、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相試験の開始までに実施する必要があるが、投与量（投与薬剤中に含まれる有効成分及び非放射性成分*の総量）がマイクロドーズ臨床試験の用量範囲にある場合は、この限りではないとされている。

臨床推奨用量がマイクロドーズ臨床試験の用量範囲にある場合、製造販売承認申請に際し、ICH S7A 及び S7B ガイドライン^{2), 3)}に基づく安全性薬理コアバッテリー試験（毒性試験の一部としての安全性薬理の検討を含む）を実施する必要性については、個別に検討することが適切である。以下の点等を踏まえ、生命維持に重要な器官の機能に対する影響がないことが適切に説明される場合には、上記の安全性薬理コアバッテリー試験の実施を省略することが可能な場合もあると考えられることから、個別にPMDAに相談することが強く推奨される。

➤ 被験薬の薬理学的特性（例：結合特異性、各種受容体・チャネル・トランスポーター・酵素に対する結合親和性など、オンターゲット及びオフターゲット作用に係る特性）

* 安定同位体置換体（有効成分の放射性核種が安定同位体に置換した化合物）及び未標識体の総称。

- 既存の非臨床安全性試験成績及び臨床試験成績
- 海外における臨床使用実績
- 類薬の安全性情報（化学構造の類似性（異なる放射性核種で標識された化合物等）を踏まえ外挿することが妥当と判断できる場合）

2.2 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

• 薬物相互作用について

診断用放射性医薬品についても、薬物相互作用に関する情報は適正使用のために有用な情報となることから、薬物相互作用が生じる可能性に関する検討は、開発の相を踏まえて段階的に実施する。*In vitro* 試験において被験薬が被相互作用薬及び相互作用薬となる可能性を評価する場合の試験方法や実施タイミングについては、ICH M12 ガイドライン⁴⁾を参照すること。ただし、臨床における用法・用量が単回投与であり、かつ体内からの消失が速やかであることが明らかとなっている場合には、必ずしも薬物代謝酵素を誘導する可能性を検討する *in vitro* 試験を実施する必要はない。

なお、モノクローナル抗体等の生物薬品を診断用放射性医薬品として利用する場合、一般に、薬物動態学的な薬物相互作用のリスクは低分子化合物と比べて生物薬品の方が低いと考えられる。低分子化合物に適用可能な *in vitro* 試験法は、一般的に生物薬品には適用できず、薬物相互作用の可能性を評価する際には、生物薬品の薬理作用及びクリアランス、更には患者集団における併用薬を考慮して、薬物相互作用の可能性の機序を検討すべきである。

2.3 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

• 反復投与毒性について

ガイドラインでは、臨床における用法・用量が単回投与であり、臨床推奨用量がマイクロドーズ臨床試験の用量範囲にある場合でも、製造販売承認申請までに 4 週間の反復投与毒性試験（動物種としてげっ歯類及び非げっ歯類の計 2 種）を行うことが求められているが、以下の点等を考慮し、より短期間の反復投与毒性試験又は拡張型単回投与毒性試験による検討、1 種の動物（通常、げっ歯類）での検討が受け入れられる場合もある。

- 既存の非臨床安全性試験成績及び臨床試験成績における予期せぬ安全性上の懸念の有無
- 海外における臨床使用実績
- 類薬の安全性情報（化学構造の類似性（異なる放射性核種で標識された化合物等）を踏まえ外挿することが妥当と判断できる場合）

ただし、臨床で反復投与が実施される場合や、オフターゲット作用を慎重に考慮すべき新規性の高い化合物については、複数の動物種を用いた反復投与試験での評価が重要となることに留意する必要がある。

以上を踏まえ、ガイドラインで推奨される反復投与毒性試験によらず、毒性評価を行う場合には、試験の実施前に計画の妥当性について、PMDA に相談することが強く推奨される。

- 放射線分解等により生成する分解生成物の安全性の評価について

放射性医薬品では、製造から患者に投与するまでの間に放射線分解等により分解生成物が多く生成する可能性がある。放射線分解等により生成する分解生成物を含め、不純物の安全性については ICH Q3A、Q3B 及び M7 ガイドライン^{5) ~7)} の考え方を参考に評価する必要がある。これらの不純物の安全性の評価には減衰品を用いた評価が有用な場合がある。

3. 参考文献

- 1) 「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（平成 24 年 6 月 11 日付け薬食審査第 0611 第 1 号）
- 2) 安全性薬理試験ガイドラインについて（平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号）
- 3) ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価について（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 4 号）
- 4) 薬物相互作用試験に関するガイドラインについて（令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号）
- 5) 「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定について」の一部改定について（平成 18 年 12 月 4 日付け薬食審査発第 1204001 号）
- 6) 「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について（平成 18 年 7 月 3 日付け薬食審査発第 0703004 号）
- 7) 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について（令和 6 年 2 月 14 日付け医薬薬審発 0214 第 1 号）