

事 務 連 絡
令和 8 年 3 月 12 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

「体内診断用医薬品の臨床開発における留意事項 (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。

現在、体内診断用医薬品（以下、「体内診断薬」）については、臨床評価方法に関するガイドラインが発出されておらず、現状では個別の相談等に基づき、開発方針が検討されています。また、体内診断薬のうち診断用放射性医薬品については、臨床評価方法に関する一般的指針が『「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（平成 24 年 8 月 13 日付け一部訂正））に示されているものの、近年、国際共同治験や海外臨床試験成績を利用した開発が進められ、当該ガイドラインで想定されていない開発戦略等に関する議論がしばしば生じています。

上記の状況を踏まえ、今般、診断用放射性医薬品を含む体内診断薬全体に共通する臨床開発の基本的な考え方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

体内診断用医薬品の臨床開発における留意事項 (Early Consideration)

令和 8 年 3 月 12 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

体内診断用医薬品（以下、「体内診断薬」）は、疾病の診断又は診断の補助の目的で血管、消化管、気管、皮下等、人体に直接投与する医薬品であり、核医学検査（PET、SPECT 等）で用いる放射性医薬品、造影剤、機能検査薬・診断薬に大別される¹⁾。

現在、体内診断薬については、臨床評価方法に関するガイドラインが発出されておらず、現状では個別の相談等に基づき、開発方針が検討されている。また、体内診断薬のうち放射性医薬品については、診断薬の特性を踏まえた臨床評価方法に関する一般的指針が「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、「診断用放射性医薬品ガイドライン」）²⁾ で示されているものの、近年、国際共同治験や海外臨床試験成績を利用した開発が進められ、診断用放射性医薬品ガイドラインで想定されていない開発戦略等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を含む体内診断薬全体に共通する臨床開発に関する基本的な考え方を整理するとともに、臨床試験の計画立案時に議論となりやすい点を中心に、診断用放射性医薬品ガイドラインで示されている臨床開発にあたっての留意事項を補完することである。なお、本文書に示す留意事項は、これまでに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. 開発戦略（臨床データパッケージ）全体の留意点

2.1 臨床評価の基本原則

体内診断薬の臨床的有用性は、①検査の目的に応じた正確な情報が得られること、及び②その情報に臨床的意義があることの 2 点から示す必要がある。検査の目的に応じた正確な情報が得られることを示すための検証的試験に関する留意点は 3 項に、臨床的意義の説明方針に関する留意点は 4 項に示す。

2.2 開発戦略の立案に際し留意すべき事項

有効で安全な体内診断薬を本邦で迅速に使用可能とするために、「国際共同治験に関する基本的考え方について」³⁾ 及び関連通知に基づき、診断能に影響し得る民族的要因¹⁾も考慮

¹⁾ 内因性民族的要因：生理機能（循環動態、腎機能等）、標的分子の分布・発現量、身長・体重等

し、国際共同治験に参加することが妥当と判断できる場合には、開発早期の段階から国際共同治験への参加を積極的に検討すべきである。また、海外での開発が先行している体内診断薬について、海外の検証的試験（以下、「海外臨床試験」）の成績が既に存在する場合には、当該海外臨床試験と類似したデザインの探索的な国内臨床試験において日本人でも外国人と同様の診断能及び安全性が期待できることを確認した上で、海外臨床試験の成績を主たる根拠として臨床データパッケージを構築する開発方針も採り得る。

一方、標的部位へ特異的に集積すること等を診断原理とする体内診断薬については、診断能に影響し得る他の外因性及び内因性民族的要因が想定されないことを前提として、第Ⅰ相試験等により日本人と外国人の体内動態の類似性を確認した上で、海外臨床試験の成績を主たる根拠として臨床データパッケージを構築する開発方針も採り得る。このような開発方針を採り得る診断薬として、核医学検査（PET、SPECT等）で用いる放射性医薬品、造影剤等の画像に基づき評価する診断薬が考えられる。なお、このような開発方針を採る場合であっても、日本人を対象とした第Ⅰ相試験等において診断能についても評価しておくことは、当該診断薬について日本人に対する診断能を説明する上で有用であると考えられる。また、上記の開発では、開発段階における本邦の医療現場での使用経験が乏しいと考えられることから、海外臨床試験で得られた画像について国内の読影医による評価を実施し、当該評価結果を踏まえ、読影・判定のためのトレーニングマテリアルを策定することが推奨される。

海外臨床試験を活用した開発計画等については、PMDA に相談することが強く推奨される。

3. 検証的試験に関する留意点

3.1 試験デザイン

体内診断薬の検証的試験の計画立案にあたっては、臨床現場で想定している開発薬剤の使用目的（疾患の有無・病期の判定等の患者の状態の把握、手術・生検等の対象となる組織や病変の位置の把握等）を明確にした上で、既存の診断法と比較した臨床的位置付けを踏まえて検討する必要がある。

開発薬剤と同様の情報が得られる既存の診断法が存在する場合には、当該診断法との比較試験が推奨される。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り、薬剤の性質等を考慮して試験デザインを選択する必要がある。一方、実施可能性の観点から比較試験の立案が困難な場合、非対照試験において閾値に基づき診断能を評価する方針も採り得る。ただし、その場合には、これまでに実施された開発薬剤の臨床試験の成績、既存の診断法による臨床試験の成績、文献報告等に基づき、設定した閾値の妥当性について十分説明する必要がある。

外因性民族的要因：診断基準（診断アルゴリズム、病理診断の分類体系を含む）、使用機器（装置、解析ソフト、設定を含む）、読影・判定方法（手順、トレーニング内容、読影者・判定者の熟練度を含む）、手術手技（術式、切除領域、術者の熟練度を含む）等

3.2 主要評価項目

体内診断薬の検証的試験においては、真のスタンダード (Standard of Truth、以下、「SOT」) に対する診断能を主要評価項目とすることが推奨される。

SOT は、評価しようとする疾患や病態の真の状態を、開発薬剤とは独立して評価することが可能と考えられる診断法により得られる結果である。開発時点において最も妥当とされる診断法等により得られた結果が SOT となり得るが、SOT の選択にあたっては、それが疾患や病態の真の状態又はその代替となり得るかについて、慎重に検討する必要がある。

診断能の評価指標としては、感度、特異度等がある。疾患や病態に関する正確な情報が得られることを示す上では、一般的には、感度及び特異度の両方を主要評価項目として設定することが推奨される。なお、開発薬剤の使用目的によっては、感度のみを主要評価項目とし、特異度は副次的に評価することや、感度及び特異度以外の指標を主要評価項目として、臨床的有用性を示すことができる場合もある。例えば、一定の偽陽性が生じたとしても病変を漏れなく検出することが臨床的に重要な場合、生検の補助や診断のスクリーニングとして用い、既存の診断法により最終的な確定診断を行う場合等は、感度のみを主要評価項目とすることが考えられる。ただし、感度及び特異度の両方を主要評価項目として設定しない場合には、開発計画の妥当性について、開発薬剤の臨床的位置付けも考慮した上で個別に検討する必要があるため、PMDA に相談すること。

また、同一患者で複数の病変／部位が検出される診断薬の場合、患者単位又は病変／部位単位のいずれの評価結果が、診療時の医師の判断に寄与するものであるかを考慮した上で、主要評価項目を設定する必要がある。例えば、患者の状態を正確に診断することを目的とする場合には、患者単位の評価を主要評価項目として設定し、病変／部位単位の評価を副次評価項目として設定することが基本となる。一方、組織や病変の位置を正確に特定することを目的とする場合には、病変／部位単位の評価を主要評価項目として設定することが基本となる。

3.3 画像評価

画像診断における陽性／陰性の判定については、評価の客観性及び再現性を確保するために、治験実施施設とは独立した評価者を少なくとも 2 名以上 (3 名以上が望ましい) 設定することが適切である。また、評価者間で判定結果が一致しない場合には、多数決等の客観的で結果に疑義が生じない方法により最終判定を行うことが求められる。なお、評価のばらつきを抑えるため、検証的試験の開始までに評価手順書の作成や事前トレーニングを実施することが適切である。

4. 臨床的意義の説明に関する留意点

体内診断薬の臨床的意義は、当該検査により検査対象となる者が得られる臨床的ベネフィットに基づき説明する必要がある。

臨床的ベネフィットの例として、患者の状態の正確な診断、組織や病変の位置の正確な特定等により、より適切な治療法の選択、安全かつ適切な手術の遂行が可能となること等が考えられる。これらの臨床的ベネフィットを示す方法は、既存の診断法や確立した治療法の有無等、現行の診療体系により異なる。国内外の診療ガイドライン、文献等において、体内診断薬の使用により最適な治療法の選択が可能となること、安全かつ適切な手術の遂行に有用であること等について十分な医学的コンセンサスが形成されていると判断できる場合には、検査対象となる者が得る臨床的ベネフィットを示すための新たな臨床試験の実施は必ずしも必要ではない。一方、現行の治療アルゴリズムにおいて、当該検査結果に基づく治療介入を行うことの臨床的意義が確立していない場合には、検査結果に基づき治療介入を行うこと自体の臨床的有用性（現行の治療法と比較した予後の改善等）を臨床試験に基づき検討し、当該臨床試験成績に基づき検査を実施することの臨床的意義を説明する必要がある。

5. 参考文献

- 1) レギュラトリーサイエンス学会誌 2019; 9: 5-15
- 2) 「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 日付け薬食審査発第 0611 第 1 号（平成 24 年 8 月 13 日付け一部訂正））
- 3) 国際共同治験に関する基本的考え方について（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）