

「治療用放射性医薬品の非臨床試験と臨床試験デザインに関するガイドライン(案)」に関する御意見の募集について」に関する御意見募集結果について

令和7年8月1日
厚生労働省医薬局
医薬品審査管理課

「治療用放射性医薬品の非臨床試験と臨床試験デザインに関するガイドライン(案)」について、令和6年8月30日から令和6年10月29日まで御意見を募集いたしました。

いただいた御意見とその回答については、別紙のとおりです。また、表現の修正等に係る御意見については、適宜ガイドライン本文に反映いたしました。

今回、御意見をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
	-	全体	有効成分の放射性核種に安定核種が存在しない場合、非放射性成分としては放射線核種以外の元素や反応基に置換した未標識体が対象となるが、化学的構造の違いにより有効成分と物理化学的特性が異なることも想定される。このような場合においても、非放射性成分（未標識体）を用いて全ての非臨床評価を実施する必要があるか。	元素または未標識体のいずれも、ヒトへの投与経験が乏しい場合は、非臨床安全性評価が必要です。一方、元素の場合で安定核種が存在しない場合は、その毒性評価に関し、元素由来の毒性と放射線由来の毒性が切り離しての評価が困難と考えられるため、事前に PMDA に相談ください。
	-	全体	放射性医薬品を用いた試験について言及されている部分が複数存在するが、有効成分を用いた試験に限定することを意図しているのか、非放射性成分を用いた試験も含めた言及であるのか、明確な記載を検討頂きたい。	放射性核種や非放射性成分に関するこれまでの審査経験・想定に基づき、用語を使い分けて記載しました。
2	48	1.1 背景	「非放射性核種」の表記だが、「放射性核種以外の」などの方が意味が通じやすいように思う。	ご意見に基づき再度検討いたしました。原文のままいたしました。
2	56	1.1 背景	「化合物」の記載が、用語説明で出てくる「化合物」とは異なる意味合いで使用されているように思うが、混同されないか。当該箇所以外も確認願いたい。	ご意見に基づき再度検討いたしました。原文のままいたしました。
2	59	1.1 背景	「一般に」と「化合物」の間に「放射性医薬品の」を挿入することを提案する。	ご指摘通り、追記しました。
2	66	1.1 背景	「核種」の前に「放射性」をつけた方が良いのではないか。	ご指摘通り、追記しました。
3	95	1.3 一般原則	放射性管理区域内での試験が必要な治療用放射性医薬品の開発においては、GLP 適用下での試験実施が困難な場合が多く経験される。信頼性基準下での試験も受け入れられないか。	ケースバイケースの判断となりますが、信頼性基準下での試験も、受け入れ可能な場合があると考えます。
4	110, 111	2. 非臨床評価試験及び項目	110 行目：「放射性核種の壊変」 111 行目：「核壊変」とありますが、表現は統一しなくても良いか。	ご指摘に基づき、前者に統一しました。
4	122	2.1 薬効薬理	薬効薬理の評価においては、疾患動物モデルや動物実験代替法等の開発も推進されている。海外規制機関の動きもあり、これらの利用は、特に種特異性の高い受容体などを標的とする放射性抗体等の開発で期待されていることから、追記すべきではないか。	Q&A で現行の考え方を示しました。個別の事例を踏まえた考え方については、今後、審査事例が蓄積された時点で、追加の Q&A 等で対応いたします。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
4	122	2.1 薬効薬理	「非臨床安全性試験の項目」としての「薬効薬理」試験は、可否を検討可能、すなわち必ずしも必須ではない、と理解したが良いか。	「薬効薬理試験」は、非放射性成分の薬理作用が未知の場合は必要ですが、個々の事例等に関しては、審査事例が蓄積された時点で、今後、Q&A 等に対応します。
4	123	2.1 薬効薬理	「治療効果及び作用機序」とは、薬効薬理で評価を行う薬理作用を意図しているのか。	ご指摘に基づき、「効果及び作用機序」を「薬理作用」に改訂しました。薬効薬理の評価に適切な試験系を用いていただくことを意図しております。
4	126	2.1 薬効薬理	In vivo 薬理試験の結果から、動物における放射線の最大耐容線量が決定されることも可能ということは理解できるが、これらのデータは非臨床の薬効薬理試験を最適化されるために利用されることが重要（一方、患者への外挿の可能性は限定的である）という理解でよいか。	非臨床の薬効薬理試験の成績から、ヒトでの有効性を予測することは可能です。ヒトへの外挿性が限定的であるという意図はございません。
4	130	2.2 安全性薬理	製剤中に共存する非放射性成分（安定同位体置換体及び未標識体）を含めたとしても、化合物のヒトへの総合的な質量投与量が微量（例えば 100 μ g 以下）となるような放射性医薬品においても、非放射性成分を用いて生命維持に重要な器官に対する影響を評価する必要があるか。	有効成分が単一元素の場合等、非臨床安全性を説明可能な場合は不要ですが、有機化合物の場合は、投与量に関係なく必要な場合があります。
4	130	2.2 安全性薬理	有効成分の放射性核種に安定核種が存在しない場合、非放射性成分（未標識体）は化学的構造の違いにより有効成分と物理化学的特性が異なることも想定される。未標識体で安全性に対する影響を推測することで、生命維持に重要な器官の機能に対する影響を評価できると考えてよいか。	ご理解の通りです。
4	138	2.2 安全性薬理	治療用放射線医薬品について、ICH S9 に準じて評価を行う場合、独立した安全性薬理試験は必要ないが、関連する評価項目を一般毒性試験に含めることで良いという理解でよいか。	ご理解の通りです。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
4	140	2.3 薬物動態	質量投与量が微量の治療用放射性医薬品の生体内分布について、製剤中に安定同位体置換体や核種不在の未標識体が共存しない、もしくは微量の場合には、有効成分を用いて投与放射能を基準とした臓器・組織中放射能濃度(%ID/g)により放射能の分布を評価することで問題ないか。	問題ございません。
4	140	2.3 薬物動態	有効成分（化合物）の生体内分布を評価する際に、放射性核種が生体内で有効成分から離脱したり、有効成分（化合物）が別の放射性化合物に代謝されている場合もあることから、必ずしも有効成分（化合物）の動態を評価しているとは限らない。一方で、放射能の分布は放射性核種の壊変によるにより放出される放射線に基づく有効性や臓器への影響を考える上では重要であることから、薬物動態として放射能の分布を評価するべきと考えてよいか。	放射能にて、薬物動態を評価することが必要となります。本文にこの点を追記しました。
4	140	2.3 薬物動態	製剤中に非放射性成分（安定同位体置換体や未標識体）が共存しない治療用放射性医薬品の有効成分（化合物）の薬物動態を検討する場合において、実験的に時間放射能曲線から得られる実効半減期と放射性同位体の物理的半減期から、生物学的半減期を非放射性成分（安定同位体置換体や未標識体）が投与されたと仮定して計算する必要性は乏しいと考えてよいか。	非放射性成分の薬物動態解析は不要ですので、必要性は乏しいと考えます。
4	142	2.3 薬物動態	ICH S3A ガイドラインではなく、ICH M3 に基づいて薬物動態を評価する方が適切ではないか。	ご意見に基づき再度検討いたしました。原文のままいたしました。
5	144	2.3 薬物動態	マスバランスの排泄を検討する際に非放射性同位体を用いて評価する可能性があるため、本文に、「放射性核種を非放射性同位体に置き換えた物質」を追加するべきではないか。	ご指摘に基づき、「また、マスバランス評価に関しては、放射性核種を非放射性同位体に置き換えた物質で評価することも可能である。」を追記しました。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
5	145	2.3 薬物動態	現在、国内外において、治療用放射性医薬品の開発が進められているが、非臨床薬物動態評価においては、非放射性成分の C-14 置換物質ではなく、これら治療用核種を適切な診断用核種に置換した物質の薬物動態データを以って受理されている。従って、「投与に用いる物質」として、「治療用放射性医薬品の放射性核種を薬物動態評価に適した放射性核種に置換した物質」も入れるべきではないか。	適切な放射性核種には、 ¹⁴ C 以外も含まれます。この点を明確にするため、例示としての ¹⁴ C を削除し、さらに関連する説明を Q&A としました。
5	157	2.3 薬物動態	「医薬品」の前に「放射性」を入れた方が良いのではないか。	ご指摘通り、追記しました。
5	161	2.3 薬物動態	有効成分は治療用放射性医薬品分子と同義なので、「有効成分に含まれる放射性核種」とするのが適切ではないか。	ご指摘に基づき、「有効成分に含まれる放射性核種」に改定しました。
5	165	2.4 線量評価	ヒトにおける診断画像から推定できる場合は、そちらを用いることができる、という理解でよいか。	ヒトにおける診断画像から推定は、今回の指針では想定しておりません。個別ケースとして、PMDA にご相談ください。
5	165	2.4 線量評価	第 I 相臨床試験開始前に、線量評価が必要があることを追記した方が良いのではないか。	「2.6 第 I 相臨床試験の実施までに必要な非臨床安全性評価」に記載済みのため、原文のままいたしました。
5	166	2.4 線量評価	前項の組織分布試験は、一種の動物で使用することでよいとある。本項にも同様に、一般毒性試験で使用する一種の動物データに基づく線量評価でよいことを追記してはどうか。	ご指摘に基づき、「試験に使用する動物種は、少なくとも一種（薬理作用を示す動物が望ましい）で許容される。」と追記しました。
5	177	2.5 毒性	安定同位体の存在しない放射性核種を構造にもつ治療用放射性医薬品において製剤中に非放射性成分（未標識体）が共存しない場合は、有効成分のみを用いて毒性試験を行い評価することで、ヒトへの投与を行うことは可能か。	可能です。実施可能な範囲で、試験を実施してください。
5	178	2.5.1 一般毒性試験	非放射性成分の投与物質量が診断用放射性医薬品と同様の場合、同様の評価が可能との理解でよいか。	診断用放射性医薬品を対象とした非臨床安全性評価は治療用放射性医薬品のケースと比較して限定的ですが、ご指摘通り、そのデータは治療用放射性医薬品評価の一部に利用可能な場合があります。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
5	179	2.5.1 一般毒性評価	ICH S6 の適用外となる化合物に関して、一般毒性試験は2種の動物種での評価を基本とする一方で、オンターゲット毒性を評価できる動物種を選択できる場合には1種の評価で十分とできないか。	ご意見に基づき再度検討いたしました。新規性が高い非放射性化合物はオフターゲット評価が必要と考えることから、原文のままいたしました。
6	182	2.5.1 一般毒性試験	「新有効成分における非放射性部分の用量反応性の毒性が適切に評価可能な用量段階を設定して」の意味が分かりにくい。「非放射性成分」とせず「非放射性部分」と記載したことの意図は何か。	「非放射性成分」の意味ですので、本文を修正しました。
6	183	2.5.1 一般毒性 評価	臨床質量投与量の千倍程度に相当する非放射性有効成分を臨床投与経路に応じて正常な雌雄げっ歯類に単回投与し、それが無影響量又は十分忍容される投与量であると確認できた場合には、非げっ歯類を用いた単回投与毒性試験の実施は不要とできないか。同様に、臨床投与回数が数回程度の場合、臨床投与回数に応じたげっ歯類反復投与毒性試験を実施し、臨床質量投与量の千倍程度は無影響量又は十分忍容される投与量と確認できた場合には、非げっ歯類反復投与毒性試験の実施は不要とできないか。	一般に、新規性の高い化合物は、一般の低分子化合物と同様の評価が必要と考えます。個別の事例を踏まえた考え方については、今後、審査事例が蓄積された時点で、Q&A 等で対応します。
6	185	2.5.1 一般毒性試験	「未標識体のヒトへの安全性が十分評価されている」とはヒトへの投与経験に限定されず、未標識体の一般毒性試験による評価も含まれるという認識でよいか。	非臨床安全性評価の結果も含まれます。
6	187	2.5.1 一般毒性試験	「一方、未標識体のヒトへの安全性が十分評価されている場合でも放射性核種の壊変によるヒト器官・組織への安全性評価が十分でない場合には、治療用放射性医薬品を用いた単回投与による一般毒性試験で、全身毒性及びヒトへの忍容性を評価可能な場合がある。」の文章がわかりにくいので、より明確に記載して欲しい。	新規性の高い放射性核種を用いる場合に、生体への影響が不明な場合を想定したものです。本点を脚注に記載しました。
6	187	2.5.1 一般毒性試験	放射線核種の壊変によるヒト器官・組織への安全性評価が十分な場合、についての具体的な説明が欲しい。	ケースバイケースとなりますので、本文への反映は困難です。今後、審査事例が蓄積された時点で、可能な範囲で、Q&A 等での記載にて対応します。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
6	189	2.5.1 一般毒性評価	標識に用いた放射性核種の元素（非放射性同位元素を含む）がヒトへの投与経験が無い場合には、非放射性成分を用いた一般毒性試験を実施することになるという理解で良いか。	「元素または非放射性成分」が、医薬品としてヒトへの投与経験がない場合に、一般毒性試験が必要との意図です。
6	202	2.5.3 免疫毒性評価	「一般毒性試験等で免疫系への影響を示唆する所見が認められ、放射線曝露にともなう免疫系への悪影響を超える影響が想定される場合」とは、例えば毒性試験の検査で免疫細胞の高度の減少などがあり放射線曝露に伴う免疫系への悪影響を超えることが予想される場合などか。	ご指摘に基づき、より明確にするため、「放射線曝露にともなう免疫系への毒性に加え、非放射性成分の作用が免疫系へ影響を与える可能性がある場合」と、本文を改定しました。
7	225	2.5.7 不純物の評価	製造に用いる「原料（＝非放射性成分）」が微量（例えば100μg）で、非放射性成分も100μg以下の場合、用いた「原料（＝非放射性成分）」のさらに極微量（安全性確認の必要な閾値0.15%）の不純物および非放射性成分の分解物を、ICH Q3A/Q3Bガイドラインに準じて同定定量すること、さらにそれらの安全性を評価する必要はあるか。	本文に記載の通り、基本的には、ICH Q3A及びQ3Bガイドラインを参考に評価を行う必要があります。さらにQ&Aでも現行の考え方を示しました。個別の事例を踏まえた考え方については、今後、追加のQ&A等で対応いたします。
7	226	2.5.7 不純物の評価	ICH Q3A及びQ3Bでの「原薬」について、「有効成分」が該当すると思われるが、「非放射性成分」について、キレート剤の場合における「未標識体」は「原薬」であり、有効成分ではない安定同位体置換体は「原薬」に該当しないと考えて良いか。	原薬たる有効成分の合成過程における不純物に関して記載をしております。「製剤」及び「非放射性成分」を「有効成分」に改訂しました。また当該文章の順番を入れ替えました。
7	226	2.5.7 不純物の評価	ICH Q3A/Q3Bガイドラインは、放射性医薬品を対象外としていることから、その適用には合理的な根拠と考察が必要と考える。通例であれば、ラジカルスカベンジャーも含まれることから、有効成分の放射線分解産物が簡単に検出されるようなことはないと考えて。申請者が、放射線分解産物が検出限界レベル以下であることを試験成績とその科学的解析結果に基づいて示した場合には、放射能を減衰させた製剤を用いて放射線分解産物の一般毒性試験を行うことは不要としていただきたい。	放射性医薬品の不純物に関するガイドラインはございませんので、今回はQ3A, Bを参考に評価することを記載しました。ある評価が実施不要と考える等、合理的に説明可能な場合は、その旨、申請者からPMDAにご説明ください。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
7	229	2.5.7 不純物の評価	「非放射性成分の合成過程に生じる」との記述は、非放射性成分の毒性試験に用いた非放射性成分の合成過程で生じる不純物を意味するのか。それとも放射性医薬品（有効成分+製剤中に共存する非放射性成分）の合成過程で生じる不純物について意図したものか。	ご指摘に基づき検討し、「有効成分」に改定しました。有効成分中の、非放射性成分の合成過程という意図です。
7	242	2.5.8 放射線遅発性毒性評価	用量漸増臨床試験は、第Ⅰ相臨床試験と同義であるとの理解で良いか。	ご指摘通り、「用量漸増臨床試験」を「第Ⅰ相臨床試験」に改定しました。
8	260	2.6 第Ⅰ相臨床試験の実施までに必要な非臨床安全性評価	「治療用放射性医薬品の物理化学的特性及び適用疾患等に応じて、本ガイドラインに加えて ICH M3、ICH S6 及び ICH S9 の各ガイドラインを参考として、必要な試験を実施する必要がある。」が原則であり、第2文は一般論として記載されているとの理解で良いか。	ご理解の通りです。例えば、薬効薬理試験を行わない場合、文献や他項目の評価結果から、薬効薬理作用が期待できることを説明する必要があります。
8	267	2.7 製造販売承認申請までに必要な毒性評価	非放射性成分による長期毒性試験実施の意義は、一般的な低分子医薬品と比べて低いことから、FDA ガイダンス（Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry, August 2019）のように、非放射性成分を用いた長期毒性試験を不要とする条件を記載して欲しい。	ご指摘の点に関しましては、個別の事例を踏まえ、今後、審査事例が蓄積された時点で、Q&A 等に対応いたします。
8	272	3. 臨床試験デザイン	臨床試験において、欧米でも、投与量判断の基となる薬量/薬力（posology）は放射能（radioactivity）で判断するのであって質量（mass）ではないという姿勢であるが、本ガイドラインでもそのような姿勢を明確にできないか。	ご意見に基づき再度検討いたしました。原文のままいたしました。
8	272	3. 臨床試験デザイン	臨床試験デザインを検討するにあたり、基本となる考え方をもう少し提示願いたい。具体的には、以下を希望する。 ・放射線遅発性毒性評価（2.5.8）を踏まえた、臨床試験での長期毒性評価についてのガイド ・臨床試験デザインを考える際に、非放射性医薬品の評価を参考できる点。	ご指摘の点に関しましては、今後、審査事例が蓄積された時点で、Q&A 等に対応します。

ページ	行番号	項目	意見等	回答
8	280	3.1.1 放射線投与量	「放射線投与量（体重又は体表面積当たりの放射能 Bq）」は体重又は体表面積当たりの放射能が放射性リガンド療法（RLT）の体内分布及びPKに影響を及ぼさないことを踏まえ、固定用量の投与としている品目も存在するため、固定用量に関しても追記願いたい。	ご指摘に基づき、「あるいは固定投与放射能」を追記しました。
9	294	3.1.1 放射線投与量	アルファ線のRBEについて、「当面5が推奨され」とする参照する根拠を明示できないか。	本分野における国際規制調和の観点から、5としました。
9	298	3.1.1 放射線投与量	「ブリッジングスタディ」の使われ方は一般的か。	ご指摘に基づき、削除しました。
10	325	4.1 避妊	治験中及びその後少なくとも実効半減期の5倍に相当する期間、さらに治療用放射線医薬品の最終投与後6か月の期間について、もう少し明確な説明をいただけないか？	ご指摘に基づき、「 <u>投与期間中及び投与終了後</u> 少なくとも実効半減期の5倍に相当する期間」に改定しました。詳細は、本文引用のガイダンスをご参照ください。
12	376	用語解説	質量投与用量は、体重当たり又は体表面積当たりではなく、1投与当たりの投与量（質量単位）ではないか。	ご意見に基づき再度検討いたしましたが、国際規制調和の観点も考慮し、原文のままといたしました。
12	388	用語解説	文書全体で記載方法を合わせて、「 γ 線」は「ガンマ線」とするのが妥当である。	ご指摘通り、改定しました。