

体内治療用放射性医薬品の臨床評価に関する技術 ガイドライン

2023年2月

目次

一、前書き	1
二、適用範囲	2
三、放射性治療薬の特徴	2
(一) 作用機序	2
(二) 異なる放射線源の薬物作用の特徴	3
(三) 線量の組成	5
1. リガンドの質量線量	5
2. 放射線量測定学	6
3. 臓器の許容線量限度	7
(四) 安全性の特徴	8
(五) 放射線防護対策	9
(六) 診断と治療の一体化研究開発	9
(七) 研究において代替イメージング剤の使用	10
四、臨床試験デザインに関する考慮事項	11
(一) ファースト・イン・ヒューマン (First in Human, FIH)	11
1. 研究集団	11
2. FIH 用量選択	11
3. 用量制限毒性と全体的な安全性プロファイル	12
(二) 用量探索試験	13
1. 第 II 相試験の推奨用量 (Recommended Phase II Dose, RP2D) を決定	13

2.投与サイクルの探索と決定.....	14
3.再治療.....	14
(三) 主要な研究.....	14
(四) 放射線量測定学.....	15
1.方法論.....	15
2.放射線量測定方法に関する主要ガイダンス文書.....	16
(五) 臨床薬理学.....	17
1.薬力学的研究.....	18
2.薬物動態試験.....	18
3.採血と尿の採取および測定に関する方法論的考察.....	20
(六) 安全性.....	22
1.薬理学と安全性.....	22
2.急性放射線毒性.....	22
3.特定臓器の遅発性毒性.....	22
(七) 避妊に関する考慮事項.....	23
五、その他特別に注意すべき事項.....	24
(一) 放射線防護.....	24
1.被験者の放射線安全.....	24
2.医療従事者のための放射線安全.....	25
3.環境の放射線安全.....	26
(二) 学際的連携と人材育成.....	27

（三）併用薬の開発に関する考慮事項.....	29
別添：用語集.....	30
参考文献.....	34

一、前書き

放射線治療薬は、細胞傷害性の放射性核種を選択的に病変部位に送達し、放射性核種の崩壊特性を利用して放射線または粒子を放出して病変の細胞を殺し、治療目標を達成するための薬物の一種である。異なる投与経路によって、全身投与と局所投与に分けることができる。経口または静脈内投与するアイソトープ薬（ヨウ^[131I]化ナトリウム、塩化ラジウム^[223Ra]など）、および放射性リガンド薬（ルテチウム Lu 177 ドタテート、ルテチウム Lu 177 ビピチドテトラキセタンなど）を含む全身投与と、放射性粒子（ヨウ素^[125I]密封小線源）および放射線塞栓性ミクロスフェア（例えば、イットリウム^[90Y]ミクロスフェア）の埋め込みが含まれる局所投与。放射性医薬品には独特な作用機序と安全性特徴を持っているため、臨床研究および評価システムにも一定の独自性があるため、研究開発プロセスにおける管理は、「放射性医薬品管理弁法」の関連要件に従わなければならない。

国家薬品监督管理局（NMPA）は 2020 年 10 月に「体内診断用放射性医薬品非臨床研究技術ガイドライン」と「体内診断用放射性医薬品の臨床評価技術ガイドライン」を公表した。申請者が放射性治療薬分野の臨床研究を展開し、技術規格を明確にするのを、よりよく促進および指導するために、国内外の放射性治療薬を研究・開発する経験を結合し、国際の関連技術要求を参考にしてこのガイドラインを制定した。

このガイドラインは、医薬品監督管理部門の現在の見解と認識を表しているだけで、強制的な法的拘束力はない。新しい技術の進歩に伴い、このガイドラインにおける関連する内容は継続的に改善および更新される。このガイドラインを適用する際には、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、医薬品規制調和国際会議（ICH）、及びその他の国内外における機関が発行した関連ガイドラインも併せて参照してください。このガイドラインは、体内治療用放射性医薬品の臨床試験の特別原則についてのみ書かれている。医薬品を研究・開発する一般的原則は、国家医薬品監督管理局によって発行された「医薬品臨床試験の一般的な考慮事項」、およびその他の関連ガイドラインを参照できる。

二、適用範囲

投与経路が異なるため、局所投与と全身投与の放射性治療薬が体内に入った後の吸収、分布、代謝及び排泄のプロセスに顕著な差があり、二種類の異なる投与経路の放射性治療薬は臨床研究の各方面で大きな差がある。このガイドラインは、全身投与される放射性治療薬の臨床研究にのみ適用される。

三、放射性治療薬の特徴

（一）作用機序

放射性治療薬は、放射性核種を含まない非放射性医薬品とは異なる作用機序を有しており、放射性医薬品への不必要な放射線被ばくを避けるため

には、放射性核種を標的病変部位に送達するには、標的化が必要である。通常、標的化は 2 つの経路によって達成される。1 つはリンカー・キレート剤を介して放射性核種に結合する小分子、ペプチド、またはモノクローナル抗体などの標的成分（リガンド）である。もう一つは放射性核種で、ラジウム^[223Ra]（前立腺がんの骨転移の治療に使用される骨親和物質）やヨウ素^[131I]（甲状腺機能亢進症や分化型甲状腺がんの治療に使用される甲状腺親和物質）など、体内に入った後に特定の臓器や腫瘍組織に自然に蓄積する「臓器有機親和性物質」と呼ばれる固有の標的化学物質を持っている。

放射線治療薬は、放射性核種が放出する放射線や粒子を介して細胞死を誘発し、その生物学的影響は主に DNA 損傷などによって引き起こされる。標的細胞の直接的な殺傷に加えて、隣接する（腫瘍）細胞の間接的な殺傷は、放射線の「クロスファイア」および「バイスタンダー」効果によって、さらには放射線によって誘発される免疫応答の距離効果によって離れた細胞のさらなる殺傷で生じる可能性がある^[1]。

（二）異なる放射線源の薬物作用の特徴

放射性核種の崩壊の種類に応じて、放射性治療薬は次のカテゴリに分類できる^[2]。

- α 線放射性治療薬^[2]（ラジウム^[223Ra]、アクチニウム^[225Ac]、トリウム^[227Th]、アスタチン^[211At]、鉛^[212Pb]、ビスマス^[213Bi]など、α 粒子を放出する放射性核種を用いる）

- β 線放射性治療薬^[3] (ルテチウム^[177Lu]、ヨウ素^[131I]、イットリウム^[90Y]、銅^[67Cu]、レニウム^[188Re]など、 β 粒子を放出する放射性核種を用いる)
- オージェ電子 (Auger electrons, AE) 放射性治療薬^[4] (ヨウ素^[125I]、インジウム^[111In]など、電子によって崩壊した放射性核種を捕獲する方法を用いる)

α 粒子は、高線形エネルギー移動 (Linear Energy Transfer, LET) 、大きな電離放射線効果、高い細胞殺傷効率、および短距離の特徴を有し、通常、組織内に約 40~100 μm (<10 個細胞直径) を貫通する。 α 粒子の高い LET は、腫瘍細胞の核内の DNA 二重らせん鎖を切断して、細胞アポトーシスを引き起こす可能性があり、必要な放射線量は低く、核を通過する数 α 粒子は細胞を殺すのに十分である。

β 粒子 (β) は高エネルギーの自由電子である。 β 粒子の LET は α 粒子よりもはるかに低いが、透過力は α 粒子よりも高く、生体組織の数百の細胞を透過し、クロスファイア効果を発揮し、隣接する癌細胞を破壊して消滅することができる。

γ 線 (γ) は、原子核から放出される高エネルギーの光子である。 γ 光線は体内への透過力が強く、電離放射線障害が少ないことから、画像診断に当たって通常使用される。ただし、治療に使用される一部の β 粒子放射性核種は、 γ 線も放出する。治療モニタリング、放射線量評価、または診断に使用できる、*in vitro* で、 γ カメラ又は単一光子放射断層撮影 (Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT) によって検出され、視覚化できるルテチウム^[177Lu]などがある。

オージェ電子は、非放射遷移によって引き起こされる低エネルギー電子であり、その作用範囲は α 粒子や β 粒子よりもはるかに低く、周囲の細胞に損傷を与えることなく病変に直接到達できる。その LET は α 粒子より低いが、 β 粒子よりもはるかに高く、腫瘍細胞の DNA を直接的または間接的に損傷し、細胞膜を破壊することによって治療効果を達成する。

(三) 線量の組成

放射性リガンド治療薬には、放射線量と質量線量の 2 つの線量単位がある。放射線量、すなわち放射能は、ベクレル (Bq) またはキュリー (Ci) という単位が用いられる。リガンドは一般に受容体に結合する部分を指す。このガイドランでは、リガンドとは、放射性核種をキレート化し、又は放射性核種を臓器や組織に送達/標的化するために使用される部分を指す。放射性核種の質量がリガンド (低分子、ペプチド、抗体) の質量よりもはるかに小さいことを考慮すると、リガンドの質量線量は、グラム、ミリグラム・マイクログラムで測定される抗体、ペプチド、リンカー/キレート剤を指す。単位質量あたりの放射能は、(放射性) 比放射能 (Bq/g を単位とする) と呼ばれる。

1. リガンドの質量線量

放射性リガンド治療薬のかなりの部分は、放射性核種に結合しておらず、放射性核種は単独で存在していない、放射性核種の安定同位体に結合していない。リガンドは通常、薬理学的効果を発揮するのに必要な線量よりも大幅に低い質量線量を持っている。低分子またはペプチドリガンドの質量線量は、通常、微量投与範囲またはその近くにある (微量投与は、一般的に、薬理学的に活性を生じるのに必要な用量の 1/100 未満および

100 μg ^[5]未満と定義される)。モノクローナル抗体などの高分子に基づく標的分子の質量線量は、通常はミリグラム範囲内（マイクロドーズは通常、30 nmol^[5]未満のモル質量を指す）にあり、また、治療用モノクローナル抗体または抗体薬物複合体が同じ標的に対して、薬理学的効果を発揮するために必要な用量をはるかに下回っているため、放射性リガンド治療薬は一般に質量線量においてより安全である。

2.放射線量測定学

放射線量測定学の研究目的は、各臓器または組織の（放射性）吸収線量と実効線量を定量的に評価することである。

放射性治療薬の有効性と安全性は、主に放射線エネルギーと放射線被ばくに基づいているため、放射線量の測定は放射性治療薬の臨床開発において重要な役割を果たしている。放射線量の測定は、放射性治療薬を開発するすべての段階を通して行われる。しかし、測定の頻度は、開発初期段階における放射線量情報の集中的な収集から、開発の後期段階における関連情報の継続的なまばらな収集まで、開発の段階によって変化する。目標は、医薬品承認後の放射線量を測定する試験の増加を回避するために、臨床開発において十分な放射線量情報を収集することである。

放射線治療薬の前臨床試験における生体内分布の定量的評価は、ファーストインヒューマン試験の開始線量の決定を導き、綿密なモニタリングを必要とする高取り込み臓器に関する情報を提供することができる。ただし、その後の用量漸増と個々の患者の管理は、予測された吸収線量の限度だけでなく、得られた臨床安全性データと放射性医薬品の実際の分布に基づいてさらに決定する必要がある。

α 線の放射性医薬品に対して線量測定・計算を行う場合は、 α 線の推定吸収線量に相対生物学的有効性（Relative Biological Effectiveness, RBE）値を掛けることができるが、放射性核種の放射性核種のマイクロスケール分布の違いによる毒性予測と毒性観測の違いを依然として考慮する必要がある。現在の技術では、ヒトへの投与後に α 粒子を放出する放射性医薬品とその崩壊娘核種の活性度を正確に測定できないため、正確に定量化できる技術が開発されるまで、腫瘍および正常臓器への放射線被ばくを推定し、線量に関連する臨床効果および安全性データに基づいて線量選択を最適化するための代替方法を使用できる。

3.臓器の許容線量限度

外部ビーム放射線療法（External Beam Radiation Therapy, EBRT）の広範な臨床応用により、その吸収線量と毒性との関係及び閾値が決定されている。EBRT 閾値は、正常組織に送達される推定される線量、実際の吸収線量、および 5 年間にわたる関連する有害事象の発生率によって決定される。EBRT の臓器の許容線量限度は放射性治療薬の基準として使用できるが、EBRT の放射線応答は、エネルギー分布の空間的不均一性、吸収線量率、マイクロスケールの線量測定、薬物動態^[6]等の面において、放射性医薬品によって誘発される内部照射に対する正常組織の放射線応答とは大きな差異がある。特に α 線の放射性医薬品が含まれる場合、EBRT によって確立された線量限度に完全に準拠して放射性治療薬の投与量を計算することは不可能である。

現在、放射性治療薬の臓器の許容線量限度に関する研究は少なく、少数の臓器に対して提案されている許容線量限度でさえ、主に β 線の放射性医

薬品に基づいてるデータ^[6]であるが、各放射性治療薬の許容線量限度は、使用される核種の違い、異なるリガンド間の生体内分布の違い、および異なる病状の影響を受けている。したがって、放射性治療薬の場合、既存の正常組織の線量限度は、絶対閾値ではなく、参照としてのみ使用される。

(四) 安全性の特徴

放射性医薬品の安全性の問題は、放射線による細胞殺傷効果によって引き起こされ、確実性効果とランダム効果の二つ異なる放射線効果に分けることができる。

確実性効果は、放射線によって引き起こされる放射線効果を指し、その重症度は線量に関連しており、吸収線量には明確な閾値がある。確実性効果には、白内障と進行した組織線維症など^[7]が含まれる。効果のタイミングの決定は、細胞や組織の更新速度に関連している。細胞の代謝回転が速い臓器（骨髄、小腸、口腔粘膜など）では、放射線障害の症状（骨髄抑制、吐き気、嘔吐、下痢、口腔粘膜炎症など）が数日から数週間以内に発生する可能性があり、これらの臓器への放射線障害は早期または急性放射線毒性と呼ばれ、通常は自然治癒的で可逆的である。細胞の代謝回転が遅い臓器（肺、肝臓、腎臓、骨、膀胱など）では、放射線障害の症状（間質性肺炎や肺線維症、肝不全や腎不全、放射線性骨壊死、出血性膀胱炎など）が数ヶ月から数年の潜伏期間後に発症する可能性がある。これらの臓器への放射線障害は遅発性放射線毒性と呼ばれ、通常は進行的で不可逆的である。

ランダム効果とは、放射線効果の発生確率が線量に比例し、重症度が線量とは関係なく、ランダム性のある放射線効果を指す^[7]。発がん性および

遺伝的影響はランダム効果に属している。癌の発生は、電離放射線の最も重要なランダム効果である。がんの潜伏期間は通常、年単位で測定される。白血病の場合は 5~7 年、固形腫瘍の場合は 10~60 年である。より高い放射線量に加えて、被ばく時の年齢が若く、被ばく後の時間が長いほど、放射線被ばくによる発がんのリスクが高くなる。

(五) 放射線防護対策

放射性治療薬は治療上の利点をもたらしている同時に、周囲の人々や環境に一定の放射線の危険を引き起こす可能性もある。したがって、放射性核種の使用場所のレイアウトと遮蔽設計を合理的に実施し、専門職員、患者、公衆に対する保護と必要な放射線防護教育と訓練を強化し、放射性三廃の管理を強化し、人員と環境の安全を確保する必要がある。

被験者の放射線防護は、国家職業衛生規格「GBZ120-2020 核医学における放射線防護のための要件」および「GB16361-2012 臨床核医学における患者の防護と品質管理規範」を参照することができる。医療従事者、スタッフ、被験者の家族、およびその他の患者の放射線防護は、国家規格「GB18871 電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための基本基準」および国家労働衛生規格「GBZ120-2020 核医学における放射線防護のための要件」を参照しなければならない。環境放射能の安全は、国家生態学的と環境的規格「HJ1188-2021、核医学放射線防護と安全に関する要件」、
「GB18871 電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための基本基準」および「GB14500-2002 放射性廃棄物に関する管理規定」を参照する。

(六) 診断と治療の一体化研究開発

NMPA で発表された「体内診断用放射性医薬品臨床評価ガイドライン」

(2020年)では、診断用放射性医薬品の開発目的が、主に疾患のスクリーニング、診断、および病期分類について記載されている。その他、放射性リガンドイメージング (Radioligand Imaging, RLI) は、放射性リガンド療法 (Radioligand Imaging, RLT) の患者スクリーニングのツールとしても利用することができる。すなわち、最初に一つ目の放射性医薬品を使用して特定の標的細胞を画像化によって、識別・発現し、治療標的を検出する。次に同じまたは類似した化学構造のリガンドを有する二つ目の放射性治療薬を使用し、特定の標的を標的とする病変細胞で放射線治療の効果を発揮させることにより、治療を行う。

RLI と RLT の診療一体化の研究・開発 (診断治療学) においては、RLI 研究開発の主な目的は疾患のスクリーニング、診断、または病期分類ではなく、RLT 治療の患者スクリーニングツールとしてのものである。そのため、RLI の評価には、感度、特異度、または精度ではなく、RLT の役割とパフォーマンスに関連するエンドポイントを使用しなければならない。

(七) 研究において代替イメージング剤の使用

α 粒子を放出する放射性治療薬など、直接イメージングが不可能な放射線治療の場合、放射線量測定の測定では、放射性核種標識の標的部分を検出するために確立されたイメージング技術を使用することが推奨されている。例えば、このような代替イメージング剤は、PET 画像化のために、SPECT によって検出可能な単光子放出核種 (例えば、インジウム^[111In]またはテクネチウム^[99mTc])、または陽電子放出核種 (例えば、ジルコニウム^[89Zr]、ガリウム^[68Ga]、銅^[64Cu]、フッ素^[18F]) を使用することができる。異なる核種マーカーは、エネルギー分布、吸収線量率、薬物動態など

の面で違いがある可能性があるため、代替法は、腫瘍および正常臓器における α 粒子の放射線被ばくを推定する手段の一つとしてのみ使用でき、 α 線放射性医薬品の実際の分布は、さらなる *in vivo* 研究によって決定する必要がある。

四、臨床試験デザインに関する考慮事項

(一) ファースト・イン・ヒューマン (First in Human, FIH)

1.研究集団

放射性治療薬の臨床試験では、健常者ではなく、患者を被験者として選択しなければならない。

2.FIH 用量選択

FIH 試験の開始線量を選択する際には、放射性医薬品の放射線量（すなわち投与活性度）と非放射性部分の質量線量の二つの要素を考慮しなければならない。非放射性部分の質量が極めて低い（例えば、マイクロドーズ）場合には、非放射性部分の質量線量要素を考慮する必要はない。

放射性治療薬の臓器耐用線量は EBRT の臓器耐用線量と直接比較できないが、EBRT の臓器被ばく閾値を参照して開始線量を推定することにより、ヒト初回投与試験の安全性リスクを低減することができる。

前臨床動物モデルにおける放射性治療薬の生体内分布、放射線量測定（付録を参照）、および毒性学研究は、FIH の初回線量の決定を導き、潜在的な放射線治療の有害事象のリスクがある臓器を初期的に特定することができる。前臨床動物モデルの生体内分布および放射線量の測定結果を外挿して、比法（例えば、体重/結合取り込み時間比）によって、ヒトの生体

内分布および線量測定を予測するのに便利である。薬物の非放射性部分の最大耐量は、動物モデルにおける毒性学的研究から推測できる。意図される最大ヒト質量用量を超える用量での薬理学的および/または毒性効果を評価するために、一般毒性学的研究は、非放射性の「冷薬」を使用して実施しなければならない。

α 粒子を放出する放射性医薬品に対しては、代替イメージング剤を用い、初期生体内分布評価を行うことができる。

3.用量制限毒性と全体的な安全性プロファイル

放射性治療薬の安全性プロファイルは、急性毒性と遅発性毒性の両方を考慮する必要がある。急性放射線毒性は投与直後に発生するため、放射線被ばくと有害事象の発生までの時間間隔は、有害事象と治療薬との相関を判断する際の重要な基準として使用できる。遅発性毒性は、腎臓、肝臓、中枢神経系などの臓器で見られ、または、治療後数ヶ月または数年まで現れない二次腫瘍。

臨床研究プロトコルにおける用量制限毒性の定義は、放射性治療薬の特性を十分に考慮する必要がある。放射線量漸増試験の終了を支持する条件は、主に放射線被ばくによる急性放射線毒性と薬物副作用に基づいているため、通常、4~6週間または1サイクルの急性放射線毒性の観察期間が設定されている。観察期間の設定は、薬物の作用機序に関連する毒性を包括的かつ効果的に評価することに基づく必要がある。

放射線治療薬の臨床開発においては、遅発性毒性を評価するのに、急性放射線毒性の安全性観察期間を設定する上に、十分な長期安全フォローアップ期間を設定しなければならない。安全性プロファイルの包括的な評価を確実にするために、約 1 年間の長期安全フォローアップを設定しなければならない。

(二) 用量探索試験

1. 第 II 相試験の推奨用量 (Recommended Phase II Dose, RP2D) を決定

放射性治療薬の場合、RP2D には、総累積線量、線量分割、および投与間隔が含まれる。RP2D は、安全性、有効性、バイオマーカー、PK/PD、放射線量測定データを含む利用可能なすべてのデータに基づいて決定しなければならない。

γ 線を放出する放射性治療薬については、直接線量測定の推定を行うことができる。第 I 相試験では、放射線量測定データを生成し、最も放射線感受性の高い臓器の累積線量を算出し、放射線吸収線量と有効性・安全性との関係を探求して線量最適化を促進する。

この方法は、線量を直接測定できない放射性治療薬、特に α 粒子を放出する放射性治療薬には適用できず、代替イメージング剤を用いて生体内分布と腫瘍取り込みを評価することができる。

放射線量の測定は、患者の基礎疾患と患者自身の要因によって大きく変動するため、個々の毒性および/または有効性を予測する放射線量測定の能力が制限される。したがって、放射線量の測定は、線量漸増研究における臨床的安全性および有効性評価のための裏付け情報としてのみ用いられる。臨床試験では、線量漸増と個々の患者管理の決定は、計画された放射

線吸収線量制限のみではなく、臨床安全性評価に基づかなければならない。

2.投与サイクルの探索と決定

疾患の種類と病期、および潜在的な急性毒性は、線量分割の重要な要素である。例えば、予測生存期間が短い侵襲性疾患の場合、累積用量を、より少ないサイクルおよび/またはより短い投与間隔で分割できる。血液毒性は放射性医薬品の一般的な急性毒性事象であり、治療頻度の重要な基準として使用できる。治療の頻度を調整することにより、骨髄機能が回復するのに十分な時間があり、放射性医薬品の血液学的毒性の影響が軽減される。より多くの臨床データが蓄積されるにつれ、投与サイクルと頻度を調整することができる。

3.再治療

放射性治療薬の投与サイクルが限られており、疾患が進行するまで投与されない。臨床試験においては、投与サイクルの調査には再治療の考慮事項を含まなければならない。既往の放射性治療薬の効果があり、治療後の安全性評価が良好な患者に対して、疾患の進展または再発が発生した場合、放射性治療薬の再治療を受けることが考えられるが、患者の標的治療の標的の発現状況を確認し、放射性リスクがある臓器（例えば腎臓、骨髄）の機能状態を評価する必要がある、リスク/ベネフィット評価が許容可能であれば、再治療が許可される。

（三）主要な研究

放射性治療薬の主要な研究の全体的なデザインは、他の種類の医薬品のデザインと似ている。研究集団、選択・除外基準、エンドポイント指標、

対照治療法などの重要な要素の選択は、関連する適応症の臨床試験の技術的要件に従わなければならない。主要な研究を実施する前に医薬品監督管理部門と合意に達することが推奨される。有効性の評価は、選択した適応症に基づく必要がある。安全性評価は、初期の臨床試験で観察された安全性シグナルおよび最も毒性の可能性の高い臓器/組織の生体内分布データ（母体および娘核種の潜在的な被ばくに基づく）に基づき、放射性医薬品の特異性と併せて検討しなければならない。放射性医薬品の遅発性毒性を有するため、臨床研究開発では、急性放射線毒性に焦点を当てることに加えて、潜在的な遅発性毒性の特徴を評価するために、研究集団の特定の状況に応じて継続的な長期フォローアップを実施する必要がある。

（四）放射線量測定学

時間-放射能曲線の直接測定は通常不可能であるため、以下に説明する直接線量測定は適用されない。したがって、このセクションは α 粒子を放出する放射線治療には適用されない。 α 粒子を放出する放射性治療薬に対しては、前述したような代替イメージング剤を使用できる。

1.方法論

放射線は血液や臓器で多指数関数的挙動を示すため、正確な線量測定結果を得るには、時間放射能曲線の指数関数のフェーズごとに少なくとも 2 つの評価ポイントがあることが推奨される。これは、約 4~6 つの時点での画像表示が必要であることを意味する。既存のさまざまなイメージング方法（全身平面スキャンまたは定量的 SPECT/CT など）を単独で、または組み合わせて使用することにより、組織/臓器の重複による定量的精度の欠如を克服することができる。

骨髄放射線照射を評価するのに、血液サンプルは連続的に採取し、又は骨髄 ROI/VOI を使用しなければならない。FIH 研究では、放射能除去率をより適切に特徴付けるために、最初のイメージング後に所定の間隔で追加の尿サンプルを収集できる。後の開発では、患者の特性に応じて、吸収線量と治療反応および毒性・副作用との関係をよりよく理解するために、単一時点での画像評価の線量測定を検討できる。標的病変の吸収線量は、専門的なソフトウェア（例えば OLINDA）の球体（sphere）モデルまたはボクセル（3D-voxel）モデルを介して計算できる。

臨床研究に異なる研究センターが含まれる場合、データの収集および分析方法は可能な限り統一または集中化しなければならない。各臓器における放射性医薬品の時間-積分活量係数（Time-Integrated Activity Coefficient, TIAC）を得るために、時間-活量データを収集した後、指数関数フィッティングを行い、曲線を統合しなければならない。例えば、医学内部被ばく線量委員会/放射線量評価対策協会（MIRD/RADAR）案にしたがって、OLINDA/EXM ソフトウェアを使用して、TIAC で臓器吸収線量を推定し、できるだけ個体重量、赤色骨髄重量、CTによって決定された選択の臓器重量（例えば、腎臓、肝臓、脾臓）に基づいてソフトウェアによって報告される線量を調整できる。通常形状に基づいて計算する MIRD/RADAR スキームよりも、ボクセルモデル^{[8][9]}はコンピュータ断層技術によって人体の三次元構造を再構築し、モンテカルロ法などに基づくソフトウェアを用いて計算することにより、病変を含む人体の各部の放射線量をより正確に評価できる。

2.放射線量測定方法に関する主要ガイダンス文書

画像データ収集、分析及び処理は、MIRD 16^[10]（医学内部被ばく線量推定のための定量放射性医薬品生体内分布データの収集及び分析技術）、EANM 線量学委員会骨髄及び全身線量学ガイドライン^[11]、及び Siegel 赤色骨髄線量学の実践的側面及び限界に関する論文^[12]に記載された方法及び原則に従って実行できる。

MIRD 16 および文献^[13]に記載されているように、関心領域/関心ボリューム（Region of Interest/Volume of Interest, ROI/VOI）マッピング、画像定量化、バイオダイナミックデータモデリング、正規化された減衰時間の推定、および線量推定のために、RADAR/MIRD の推奨する方法を使用し、また OLINDA/EXM ソフトウェアを使用することが推奨される^{[14][15]}。

赤色骨髄放射性活性は、EANM 骨髄線量測定ガイドライン^{[11][12]}に従い、骨髄 ROI/VOI を使用するか、又は血液サンプルを採取して、血液に基づく方法で推定しなければならない。

（五）臨床薬理学

放射性治療薬の臨床薬理学研究は、医薬品の臨床薬理学研究の一般規則に従わなければならない。「革新的医薬品の臨床薬理学研究に関する技術ガイドライン」、「化学薬品・革新的医薬品の臨床単回と反復投与用量漸増薬物動態研究に関する技術ガイドライン」、「治療用タンパク質医薬品臨床薬物動態学研究技術ガイドライン」、「腎不全患者における薬物動態研究に関する技術ガイドライン」など、公布された関連ガイドラインを参照できる。

同時に、放射性治療薬の臨床薬理学研究の設計と実施は、放射線および放射線損傷、少量の質量線量、長い投与間隔、放射性治療薬の分子サイズ・重量などの医薬品の特性、及び臨床期間中に解決すべき問題に基づく必要がある。放射性治療薬の臨床薬理学研究を科学的かつ合理的に設計と開発することは、*in vivo* での放射性治療薬の作用プロセス、メカニズム、および安全性・有効性の特徴を深く理解するのに役立つ。それにより、医薬品の研究開発の効率と成功率を高めることができる。

1.薬力学的研究

薬力学的研究は、薬物作用機序、線量-被ばく-効果の関係、およびその影響因子の解明に焦点を当てなければならない。非放射性医薬品と比較して、 γ 線またはX線の放出を伴う放射性治療薬は、いずれも *in vitro* イメージング法により、標的臓器/組織を含むさまざまな組織・臓器における放射能の分布および変化の状況を画像で定量化できる。従来の血液暴露-影響関係に比べ、イメージングの定量化は用量と影響の関係をより直接的に反映できる。したがって、画像化可能な放射線の放出を伴う放射性治療薬については、放射線量の測定的研究における各組織・臓器の放射能、または吸収線量を薬力学的評価指標の1つとすることが推奨される。薬力学研究は、放射線量の測定研究と組み合わせて実施できる。

2.薬物動態試験

放射性治療薬の薬物動態研究は通常、患者で実施され、血液、尿（該当する場合）の中の放射性成分の薬物動態研究を実施する。

in vivo での放射性リガンドの安定性は、患者への不要な放射線被ばくを回避するための重要な要素である。したがって、人体における安定性試験は、*in vitro* 試験及び/又は動物における *in vivo* 安定性データを取得した後に、実施しなければならない。初期段階の臨床試験では、サイクルの主要成分を評価することによって、*in vivo* での放射性リガンドの安定性を調査できる。

腎排泄は低分子放射性治療薬の主要な排泄経路であるため、腎クリアランスの決定、代謝物の種類の特徴付け、および尿中に回収されるプロトタイプ薬と代謝物の割合の決定に役立つために、尿中の放射性リガンドの測定も考慮することができる。

低分子放射性治療薬の質量線量は、通常、数百マイクログラム（数百ナノモル）以下であるため、化学成分の薬物動態試験は、検出方法の感度によって影響を受ける可能性がある。

薬物のターゲティングは通常、リガンドによって実現されるため、血液中の放射性リガンドなどの化学成分の薬物動態試験を展開することは、放射性薬物動態試験に有用な補足となる。

可能であれば、イメージング法によるヒトの生体内分布に関する試験を実施し、ヒトの組織/臓器における放射能の分布および変化を評価し、さらに線量-組織/臓器放射線被ばくとの関係を分析することが推奨される。

放射性治療薬の投与間隔は通常長い、例えば、投与間隔が薬物生物学的半減期及び/又は核種物理的半減期の 5 倍以上で、投与間隔がリガンドの徹底的な除去と放射性核種の減衰を保証するのに十分であれば、薬物の蓄積

を招くことはないと考えられ、通常単回投与の薬物動態試験は要求を満たすことができる。

低分子放射性治療薬の臨床試験では、できるだけ早く腎機能が薬物への影響を評価することが推奨される。軽度または中等度の腎不全の患者は、初期の研究に登録することができる。これらの患者の線量測定および臨床評価に基づき、より重度の腎不全患者を含む患者コホートをオープンするかどうかを決定する。

放射性医薬品の質量線量は通常少なく、他の医薬品の代謝に影響を与える可能性が非常に低いため、放射性医薬品は他の医薬品と薬物間相互作用を引き起こす可能性が低い。しかし、影響を受ける薬物としての低分子放射性リガンドの薬物間相互作用を排除することはできず、相互作用が発生するメカニズムは代謝酵素、輸送タンパク質または標的の薬理作用と関連する可能性がある。

また、他の薬物による生体への作用が、放射性医薬品の薬物動態の挙動に間接的に影響する可能性もある。

3.採血と尿の採取および測定に関する方法論的考察

放射性があるため、放射性治療薬の薬物動態研究は、生体試料のサンプリングと処理中の操作者の放射線防護に特に注意しなければならない。

非放射性薬物が臨床研究センターで採取した血液試料と尿サンプル（該当する場合）は通常、中央バイオ分析ラボに送られ、LC/MS（低分子）またはリガンド結合アッセイ（生物製剤）での薬物濃度の測定により、薬物動態解析が行われる。

非放射性医薬品とは異なり、放射性リガンド薬物濃度は通常、設定された時間間隔で臨床研究センターで直接放射線測定によって決定される。 $[^{177}\text{Lu}]$ を含むリガンド治療薬など、 γ 線を同時に放出する放射性リガンド治療薬の場合、これらの測定は、同じ放射性核種と既知の活性物質を基準参照として校正されたガンマカウンター（NaI 結晶活性計など）を使用し、サンプルと同じ形状の容器に入れて測定しなければならない。

採取時の試料中の放射能を正確に測定するためには、試料採取時から試料測定時までの間に起こる放射性物質の物理的減衰を考慮しなければならない。放射性に基づく濃度を質量に基づく濃度に変換するためには、放射性リガンドの比放射能（例えば、 mCi/mg または MBq/nmol ）を特定の時点で測定する必要がある。同様に、放射性質量変換を正確に実現するためには、サンプル採取時間と比活性測定時間との間に発生する放射性物理的減衰を考慮しなければならない。放射性測定時に放射性リガンド由来と放射性リガンドの代謝物由来の放射性を区別することができないため、この方法で測定された濃度は薬関連化合物の総濃度であることに注意すべきである。したがって、放射性リガンドの臨床開発においては、放射性検出器付きの高速液体クロマトグラフ（HPLC）及び/又は薄層クロマトグラフィー（iTLC）を使用し、サンプルの代謝安定性分析を行い、少なくとも放射性医薬品のプロトタイプが総放射能に占める割合（%）を確定することを推奨する。

画像線量測定のために尿を採取する場合は、投与時から最初の画像取得時までのすべての尿を採取し、単一のサンプルとして分析する必要がある。

(六) 安全性

1.薬理学と安全性

放射性リガンド自体は低質量線量で投与され、薬理的に活性があるとは予想されない。リガンドの薬理的活性の欠如を、実証するための専門的な臨床試験が必要ではない。前臨床試験は、リガンドの安全な挙動を確認するために、毒性学、安全性薬理学、および非放射性代替リガンド製剤に関する研究をカバーしなければならない。

2.急性放射線毒性

ヒトの生体内分布データがない場合、非臨床線量推定値および組織に基づいた標的分析は、急性放射線毒性の潜在的な情報を提供することができる。線量測定データを取得すると、急性および長期毒性リスクに関連する潜在的な「危険にさらされている臓器」を特定できる。急性放射線毒性は通常、細胞増殖の速度に関連している。細胞の更新が速い臓器（骨髄など）または排泄経路（泌尿器系など）に関連する臓器など、潜在的な急性毒性標的臓器の有害事象を監視しなければならない。

3.特定臓器の遅発性毒性

線量測定と急性毒性に基づいて遅発性毒性のリスクがあると特定された臓器は、専用の長期計画で監視しなければならない。

(七) 避妊に関する考慮事項

放射性医薬品は遺伝毒性があると考えられているため、臨床試験では効果が高い避妊手段を講じる必要がある。

避妊措置の最短持続時間を決定するために使用される放射性医薬品の半減期 ($T_{1/2}$) は、いわゆる実効半減期 ($T_{1/2,eff}$) であり、物理学的半減期 ($T_{1/2,p}$) および生物学的半減期 ($T_{1/2,b}$) を考慮する必要がある。次の式で計算される:放射性核種の $1/T_{1/2,eff} = 1/T_{1/2,b} + 1/T_{1/2,p}$

- 放射性治療薬を投与されている女性被験者は、治療中および治療後に効果が高い避妊手段を講じ（すなわち、 $5 \times T_{1/2,eff} + 6$ か月）、または「GBZ120-2020 核医学における放射線防護の要件」の付録 F における避妊に関するアドバイスを参照しなければならない。
- 放射性治療薬を投与されている男性被験者は、治療中および治療後に（すなわち、 $5 \times T_{1/2,eff} + 90$ 日）コンドームなどの避妊手段を講じなければならない。
- 男性被験者の女性パートナーは、男性被験者の治療中および治療後に（すなわち、 $5 \times T_{1/2,eff} + 90$ 日）効果が高い避妊手段を講じなければならない。

RLI の場合、マイクロドージングかつ通常は非常に短い $T_{1/2}$ のために、上記の規則に適用されないことは注目すべきである。例えば、RLI での FIH 研究などに対し、必要に応じて、適切な予防措置として、投薬後 12 時間または $5 \times T_{1/2,eff}$ （長い方に準ずる）まで避妊を行う必要がある。

五、その他特別に注意すべき事項

(一) 放射線防護

放射性医薬品を用いた治療では、放射線防護基準を厳守する必要がある。放射性医薬品の臨床試験に関与するすべての機関および臨床スタッフは、現地で認可され、訓練を受けなければならない。放射性治療薬を取り扱う際には、放射線防護に関する次の管理原則を遵守しなければならない。

- **正当化の原則**：放射線被ばくのいかなる変化は、個人にとって純利益をもたらさなければならない。
- **防護の最適化原則**：被ばく線量、被ばく者数、および個人への線量を減らし、合理的に実行可能な最低レベル（ALARA 原則とも呼ばれる）を維持しなければならない。
- **個人の線量限度の原則**：個人への被ばくを制限するために線量限度を適用しなければならない。

これらの基本原則は、特定の用量の薬物を投与されている被験者が臨床試験で安全かつ効果的であることを保証するために、臨床試験プロトコルに反映されるべきである。また、ALARA の原則は画像診断の考慮に基づいており、細胞損傷に基づく有効性は放射性治療薬のリスク/ベネフィットの一部であり、放射性治療薬にのみ適用されるわけではないことも強調しなければならない。

1.被験者の放射線安全

放射性治療薬の最初のヒト試験を実施する前に、医療機関および研究者は被験者の放射線安全を評価して正当性を判断し、被験者の利益は起こりうる放射線リスクを明らかに上回る必要がある。ヒトの内部被ばく線量の推定は、異なる集団（小児、高齢者など）の違いの影響を考慮し、被験者の被ばく線量を適切に補正しなければならない。

胚、胎児、乳児への偶発的な放射線被ばくを避けるために、被験者は妊娠しているか、授乳中であるか、妊娠を計画しているかどうかを質問し、評価しなければならない。原則として、妊娠中、授乳中の女性および妊娠を計画している女性または妊娠を計画している男性は、放射性治療薬の臨床試験に採用されるべきではない。ただし、サルベージ療法または治癒なしの場合、研究者は利益がリスクを上回ることを評価した後に医薬品を使用できるが、被験者には胎児奇形の潜在的なリスクの可能性があることを書面で通知する必要があり、授乳中の女性は投与中に母乳育児を中止しなければならない。

2.医療従事者のための放射線安全

放射性治療薬の臨床研究活動は、核種の使用に適合した放射線防護装置を備え、承認された放射線業務を行う作業場で実施されなければならない。最初の臨床投与時に、研究者は治療場所および投与のすべての側面で放射線モニタリングを実施し、医療スタッフの放射線リスクを評価しなければならない。医療従事者は適切な個人用保護具を装備し、医療従事者の職業被ばくを減らすために、遮蔽シールド、距離、時間の三つの面から保護対策を可能な限り強化しなければならない。医療従事者に対する個人の線量モニタリングは、法律や規定に従って実施し、医療従事者の個人被ばく線

量および職業上の健康は定期的に評価しなければならない。

3.環境の放射線安全

放射性治療薬の臨床研究に使用される核種の活性、半減期、毒性因子は一般に診断用放射性医薬品のそれらよりも大きい。被験者の体内は核種の保持性が高く、実効半減期が長く、減衰が比較的遅く、退院時に一定量の放射性物質特に γ 線放出を伴う核種医薬品が被験者の体内に残存する。退院時の被験者の活動を制御せず、退院後の行動を規制および誘導しない場合、被験者の退院により、周囲の環境、被験者の家族、および公衆への放射線量が国の放射線衛生保護規格が要求する限度を超える可能性がある。

放射線治療患者の退院後、患者と接触する家族や公衆への被ばく線量が関連する線量限度を超えないように、「GBZ120-2020 核医学における放射線防護に関する要件」および「HJ1188-2021 核医学における放射線防護および安全性に関する要件」には、一部の放射線治療患者が退院した時の体内の放射能の要件、および対応する放射能の検出方法が記載されている。放射性治療薬の臨床試験に参加する被験者は、退院時に上記の規格に従わなければならない。

さらに、1年または一定期間に複数回投与される患者の場合、複数回投与は「1回のイベント」と見なすべきであり、すなわち、他者への複数回投与によって引き起こされる累積用量は、国家規格の用量限度を超えてはならないことに注意する必要がある。

国家規格は、退院時の一部の治療用核種の排出基準を規定しているが、特に γ 線を伴う治療用核種については、退院後の被験者の生活、仕事などの行動のために、書面による規範とガイダンスを提供しなければならない

い。 ^{177}Lu 標識された放射性医薬品や α 線放出核種の標識された医薬品など、退院時の排出基準のない治療用核種については、患者は退院後、公衆、同僚、家族への被ばく線量が国の線量限度を超えてはならないという原則に従い、医療機関の放射線防護の専門家または放射線治療物理学者は退院を決定し、退院後の患者の行動に書面によるガイダンスを提供しなければならない。 α 粒子または純粋に β 粒子を放出する放射性医薬品は、外部被ばくのリスクが低く、患者の排泄および/または嘔吐物が家族や環境への影響のリスクが高くなる患者が受ける放射性核種治療の種類に関係なく、退院後も良好な衛生習慣を維持し、患者自身や他人による排泄物および/または嘔吐物にふれないように患者に指示しなければならない。内部被ばくの放射線の摂取または吸入による放射線のリスクを回避するために、可能な限り水洗トイレを使用し、使用後に数回水洗し、患者の嘔吐物を処理する時に手袋やマスクを着用するなど特定の保護措置を講じ、被験者の衣服と寝具は別々に洗浄しなければならない。

(二) 学際的連携と人材育成

放射性治療薬の臨床研究においては、被験者のスクリーニング、放射性医薬品を用いた治療、及び患者管理には、非放射性治療法よりも緊密な学際的な協力が必要である。専門家（通常は治療医）が患者と話し合い（インフォームドコンセント）、放射性医薬品を用いた治療（放射線安全対策を含む）について合意に達すると、内科/腫瘍学、放射線治療学、外科腫瘍学、病理学、放射線医学、核医学などの関連分野を含む学際的なコラボレーションを開始しなければならない。

臨床試験の準備、管理、フォローアップには、十分に訓練された補完的なスキルを備えたチームと、確立されたワークフローが必要であり、書面による手順またはプロトコルに従う。

- 放射性治療薬は、資格のある/認可された担当者が取り扱い、投与し、医薬品の品質要件と放射線の安全規範に従って準備しなければならない。
- 製品の有効期限が短いため、調整（患者、部屋、機器、治療チームなど）とタイムリーな準備が必要である。
- 十分に訓練を受けた介護スタッフが、投与前、投与中、投与後に患者を管理し、あらゆる意図しないイベント（例えば、漏れやこぼれ、吐き気と嘔吐）を処理できる。
- 医薬品供給業者と宅配業者は、医薬品をタイムリーに配達し、適切な用量の確認を確保しなければならない。
- 治療/投与を監督することは、認可された担当者（地域の保健部門の診療要件を満たし、およびほとんどの場合、核医学の訓練を受けた核医学の医師または（放射線）腫瘍医である。）によって実施しなければならない。
- 投与後、患者、スタッフ、および第三者への有害な放射線への被ばくを最小限に抑えるために、地域の規制に従って適切な安全監視および洗浄手順を実行しなければならない。
- 安全プロトコルの遵守をサポートし、あらゆる有害事象（血液学的毒性など）を監視して効果的に管理するために、患者の定期的な入院および/または外来フォローアップを確保しなければならない。

臨床試験の一環としても、日常的な臨床業務としても、チームメンバー間の緊密な協力と相互作用は、成功と安全な患者管理にとって非常に重要である。研究センターは、十分な経験と継続的な実践を備えた専任チームの構築に努めなければならない。

(三) 併用薬の開発に関する考慮事項

非放射性医薬品との併用療法の主な原則は、放射性医薬品との併用療法にも適用される。これについては、NMPA によって発行された「抗腫瘍薬併用療法の臨床試験に関する技術ガイドライン」を参照できる。

併用療法の開発を行う予定の場合は、開発の初期段階で併用療法を検討しなければならない。併用薬が放射線増感効果を達成することを意図している場合、放射性治療薬の投与線量に注意する必要がある。上記の場合、放射性治療薬の投与線量は低い可能性があり、放射性医薬品との併用の最大の蓄積/相乗効果を得るためには、併用薬の最適な投与順序を決定する必要がある。

臨床薬理学では、放射性医薬品の質量線量が少ないため、意図する放射性リガンドが他の薬物の PK に影響を与えることはない。しかしながら、他の薬物は、低分子の代謝相互作用または輸送タンパク質媒介の相互作用を介して放射性リガンドの PK に影響を及ぼす可能性がある。したがって、薬物相互作用を完全に排除することはできない。

安全性の観点から、厳格な安全性モニタリング（特に重複する毒性が存在する場合の長期的な安全性を含む）と併用薬のリスク・ベネフィット評価は、併用薬の潜在的な臨床的価値を決定するための大事な一環となる。

別添：

用語集

放射性リガンド療法 (Radioligand Therapy, RLT)：標的化合物（すなわち、リガンドが腫瘍によって発現するマーカーとの結合）と放射性核種（DNA 損傷などを引き起こし、腫瘍の増殖と複製を阻害する）を組み合わせた治療法である。

放射性リガンドイメージング (Radioligand Imaging, RLI)：標的化合物（すなわち、リガンドが腫瘍によって発現されるマーカーと結合する）と放射性核種（陽電子放射断層撮影法 (PET) または単一光子放出コンピュータ断層撮影法 (SPECT) などの画像スキャナーで視覚化できる）を組み合わせたイメージングモダリティである。

(放射性) 診断治療学：一種の診断と治療を説明するための組み合わせであり、すなわち、腫瘍細胞を特定するために一種の放射性医薬品を使用し（診断）、及び原発腫瘍およびあらゆる転移性腫瘍を治療するために第二種の放射性治療薬を使用する。リガンドの化学構造は通常同じか類似しているが、放射性核種は異なる。

外部放射線療法 (EBRT) 閾値：臓器放射線の EBRT 閾値は、通常、5 年間にわたる臓器損傷の 5% のリスクに関連する臓器への総放射線量である。

放射能^[16]：各放射性核種の毎秒の原子核崩壊数を指す。法定計量単位はベクレル (Bq) で、1 Bq=1 核崩壊/秒である。一般的に使用される単位は、キロベクレル (kBq)、メガベクレル (MBq)、およびギガベクレル (GBq) である。

冷薬^[17]：製品の非放射性または壊変形式である。このガイドラインでは、この用語は製品にリガンドが含まれている場合に使用される。

質量線量^[17]：単位体重または単位体表面積当たりの冷薬（質量単位）の投与量である。

投与線量^[17]：動物または患者に投与される放射線の線量で、放射能単位（MBq または mCi など）で表される。

吸収線量 (D)^[17]：単位質量あたりに照射された臓器または組織によって吸収される電離放射線エネルギーである。吸収線量の特別な記号はグレイ (Gy) で、国際単位は J/kg で、 $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ （国際放射線単位測定委員会 (ICRU) 2011）である。吸収線量の代替単位は rad として表される。

$$1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$$

等価線量 (H)^[17]：吸収線量とバイオアベイラビリティの両方考慮したため、放射線の種類も考慮した、放射線量の生物学的効率性の尺度である。国際単位系の専用名称はシーベルト (Sv) であり、代替単位はレム (rem) である。

$$1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

等価用量は、相対生物学的効果 (RBE) に依存する。RBE は、ある種の電離放射線と別の関連する放射線（例えば、 α 粒子と γ 線または β 粒子）のバイオアベイラビリティの比として定義することができる。 α 粒子は、 β 粒子及び γ 線と X 線よりも、高い RBE を有する。腫瘍薬の場合、 α 粒子に対して 5 の RBE を指定し、 α 放射線に関連する毒性は、同じ吸収線量 (Gy) を提供する β 粒子、 γ 線、または X 線の毒性の 5 倍であることを示すことができる。RBE には単位がない。

$$H \text{ (Sv)} = \text{RBE} \cdot D \text{ (Gy)}$$

線量測定^[17]：このガイドラインでは、臓器の放射能および/または放射線の吸収線量およびそれらの生物学的影響を含む、放射性医薬品の投与後の臓器における放射線影響の測定および特徴付けを指す。

生物学的半減期^[17]：生物系における冷薬の半減期である。

物理的半減期^[17]：放射性核種自体の半減期は周囲の条件の影響を受けず、生物系とは無関係である。

実効半減期^[17]：物理的半減期および生物学的半減期の両方を考慮した、生物系における放射性医薬品の半減期である。

実効半減期は、数学的計算又は実験によって得られる。 $T_{1/2,p}$ は物理的半減期である。 $T_{1/2,b}$ は生物学的半減期であり、 $T_{1/2,eff}$ は実効半減期である。

$$1/T_{1/2,p} + 1/T_{1/2,b} = 1/T_{1/2,eff}$$

リガンド^[17]：このガイドラインでは、放射性核種をキレート化し、又は放射性核種を臓器や組織に送達/標的化するために使用される部分である。

放射性核種^[17]：このガイドラインでは、リガンドを含まない放射性核種である。

放射性リガンド治療薬^[17]：このガイドラインでは、標的部分、キレート剤、放射性核種を含む放射性核種を組み込んだリガンド治療薬である。

線源臓器^[17]：放射性医薬品を吸収するため、かなりのレベルの放射能を含む臓器である。

標的臓器^[17]：線源臓器に隣接する臓器など、線源臓器からエネルギーを蓄積する臓器である。すべての線源臓器は標的臓器でもある。

参考文献

- [1] Jadvar H, Colletti PM. Targeted α -therapy in non-prostate malignancies[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Dec;49(1):47-53.
- [2] Eychenne R, et al. Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The “Hopeful Eight”[J]. *Pharmaceutics*. 2021 Jun 18;13(6):906.
- [3] Marcu L, et al. Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Mar;123:7- 20.
- [4] Ku A, et al. Auger electrons for cancer therapy - a Review[J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019 Oct 11;4(1):27.
- [5] FDA: Microdose Radiopharmaceutical Diagnostic Drugs: Nonclinical Study Recommendations Guidance for Industry.
- [6] Wahl RL, et al. Normal-Tissue Tolerance to Radiopharmaceutical Therapies, the Knowns and the Unknowns[J]. *J Nucl Med*. 2021 Dec;62(Suppl 3):23S-35S.
- [7] Hall, Eric J., and Amato J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*[M]. Vol. 6. 2006.
- [8] Capala J, et al. Dosimetry for Radiopharmaceutical Therapy: Current Practices and Commercial Resources[J]. *J Nucl Med*. 2021 Dec;62(Suppl 3):3S-11S.
- [9] Uribe C, et al. An International Study of Factors Affecting Variability of Dosimetry Calculations, Part 1: Design and Early Results of the SNMMI Dosimetry Challenge[J]. *J Nucl Med*. 2021 Dec;62(Suppl 3):36S-47S.
- [10] Siegel JA, Thomas SR, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates[J]. *Nucl Med*. 1999,40(2):37S-61S.
- [11] Hindorf C, Glatting G, et al. EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010, 37(6):1238-50
- [12] Siegel JA. Establishing a clinically meaningful predictive model of hematologic toxicity in nonmyeloablative targeted radiotherapy: practical aspects and limitations of red marrow dosimetry[J]. *Cancer Biother Radiopharm*. 2005, 20(2):126-40.
- [13] Stabin MG and Siegel JA. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment[J]. *Health Phys*. 2003, 85(3):294-310.
- [14] Stabin MG, Sparks RB, et al. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine[J]. *Nucl Med*. 2005, 46(6):1023-7.
- [15] Stabin MG, Siegel JA. RADAR Dose Estimate Report: A Compendium of Radiopharmaceutical Dose Estimates Based on OLINDA/EXM Version 2.0[J]. *Nucl Med*. 2018,

59(1):154-160.

[16] 中国药局方 2020 年版第 4 卷 1401 「放射性医薬品検定法」

[17] FDA: Oncology Therapeutic Radiopharmaceuticals: Nonclinical Studies and Labeling Recommendations Guidance for Industry.