

200606040A

厚生労働科学研究研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究

平成18年度 総括・分担報告書

主任研究者 大野泰雄

平成19(2007)年 4月

主任研究者

大野泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所・副所長)

分担研究者

小野俊介 (東京大学薬学系大学院)

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

厚生労働科学研究研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究

平成18年度 総括・分担報告書

主任研究者 大野泰雄

平成19（2007）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究----- 1

大野泰雄

- 資料 1 European Agency for the evaluation of Medicinal Products (EMA),
Committee for Proprietary Medicinal Products: Position paper on non-clinical
safety studies to support clinical trials with a single microdose
(CPMP/SWP/2599/02, 2003.1.23)
- 資料 2 FDA: Exploratory IND Studies U.S. Department of Health and Human Services,
Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research
(CDER) January 2006
- 資料 3 早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書
- 資料 4 科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について---
- 資料 5 総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会の中間報告(平成 18 年 7 月 26 日)

- 資料 6 三浦慎一: APDD キックオフシンポジウム発表スライド(2007.2.17)

- 資料 7 我が国における探索的臨床試験実施の際の
法規制と現行法令の問題点
- 資料 8 早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス (案)
- 資料 9 治療量における薬物動態予測のためのマイクロドージングの利用
5 剤で S の経験
- 資料 10 放射性医薬品の臨床管理および密封線源の利用に関する指針
についての注釈

II. 分担研究者報告

1, 我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究-- ----- 237

大野泰雄

- 資料 1 European Agency for the evaluation of Medicinal Products (EMA),
Committee for Proprietary Medicinal Products: Position paper on non-clinical
safety studies to support clinical trials with a single microdose
(CPMP/SWP/2599/02, 2003.1.23)
- 資料 2 FDA: Exploratory IND Studies U.S. Department of Health and Human Services,
Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research
(CDER) January 2006
- 資料 3 マイクロドーズ試験についてのアンケート調査
- 資料 4 早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書---
- 資料 5 科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について
- 資料 6 大野泰雄: 第 1 回探索型臨床試験研究班会議配布資料

資料 7 三浦慎一：APDD キックオフシンポジウム発表スライド(2007.2.17)

資料 8 我が国における探索的臨床試験実施の際の
法規制と現行法令の問題点

2、探索的臨床試験における被験物質の品質確保について

—探索的臨床試験における品質保証の方針— 371

檜山行雄

1. 日本の治験薬 GMP 通知（局長通知、監視課長通知、監視課長事務連絡）

1-a 局長通知 平成 9 年 3 月 31 日付 薬発第 480 号

1-b 課長通知 平成 9 年 5 月 20 日付 薬監第 70 号

1-c 事務連絡 QA 平成 10 年 3 月 5 日

2. WHO WHO-GMP／ヒト用治験薬ガイドライン

Investigational Pharmaceutical Products for Clinical Trials in Humans

3. ICH Q7A 第 19 章（日本語）

4. 大野班全体会議への提出資料

4-a 1 月の会議資料 PPT

4-b 2 月の会議資料 PPT

4-c 3 月の会議資料 PPT

4-d 3 月の会議資料 ワードファイル

5 Good manufacturing practice Annex 13, Manufacture of
investigational medicinal products, European Commission

6 INDs –Approaches to Complying with cGMP during Phase 1, US FDA

3、探索的臨床試験等の実施に係る法的・倫理的問題に関する研究..... 471

小野俊介

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表 477

Ⅳ 研究成果の刊行物・別刷 479

総括研究報告書

我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究
(H18-特別-指定-048)

主任研究者 大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨

マイクロドーズ(MD)試験を含む探索的臨床試験の目的と定義、その意義と実施に際しての課題について検討した。

探索的臨床試験はその目的と投与量に基づき、1) 極めて低用量を用いて薬物動態を検討する「MD 試験 (I型探索的臨床試験)」と、2) MD 試験よりは高いが、臨床用量以下の用量を用い、薬効用量に近い用量での薬物動態と薬効につながる作用を評価するための準薬効用量探索的臨床試験 (II型探索的臨床試験)、及び3) 毒性は現れないが、薬効は現れると想定される用量を用い、薬物動態や薬物相互作用、及びヒトでの薬効を評価する薬効用量探索的臨床試験 (III型探索的臨床試験)に分けられる。

探索的臨床試験は医薬品開発のために行われるヒトを用いる試験であるという点で、第一相以後の臨床開発と変わるところは無い。治験として実施することにより、公的な審査を経て、GCP の枠組みの中で行われることにより、被験者の安全や権利が保障されるとともに、思いがけない事故が起きた場合においても適切な対応が可能となる。

MD レベルの経口投与での毒性の有無については、一般的な単回投与毒性試験結果及び事前に行われる薬理試験等の結果を、毒性学的な学識を基礎に総合的に判断することにより、多くの場合予想可能であると思われた。一方、非経口投与では、MD レベル以下でも様々な毒性を現すものがトキシン類に多くあり、これらについては静脈内投与後に血液や血液生化学、尿検査等を組み合わせることが必要と思われた。なお、欧米で要求されている拡大型の単回投与毒性試験を必要とする科学的根拠は見いだされていないが、今後、更なる検討が必要である。遺伝毒性試験については、科学的必要性があるとは思われなかった。

RI 標識化合物を用いた臨床試験に関しては放射線障害防止法や医療法、薬事法が複雑に絡み合っており、探索的臨床試験を治験とし、また、治験の中で使用される RI 標識化合物についても放射性医薬品として法的に定義することが望ましい。また、放射性治験薬の取扱についても、薬事法及び医療法の厚生労働省の規制下で一元的管理を推進することが望ましい。即ち、放射性医薬品の製造及び取扱い規則第一条第一項における放射性医薬品の定義を「放射線を放出する医薬品であって、別表第一に掲げるもの及び法第2条第15項（又は第80条の2）に規定する治験の対象とされる薬物」と改正することによって、厚生労働省関係法令下において一元的に規制、管理が可能となると思われる。RI 標識化合物をヒトに投与する際には被験者の安全を確保するため、第三者的立場で放射線暴露量とその安全性について評価する専門的な委員会での審議を受けることが望ましい。

臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、治験薬 GMP 関連通知、WHO 治験薬 GMP ガイドライン、ICH Q7A 原薬 GMP ガイドラインの治験薬部分から確認し、考察した。被験物質の品質確保の原則は①治験の信頼性の保証、②将来の市販製品への一貫性又は同一性、および③被験者の保護である。「被験者の保護」は治験の段階によらず適用が必須である。「治験の信頼性の保証」については、当該治験の結果の保証は段階によらず必要なものであるが、次の段階の治験の設定、及び市販製品の管理に直接、間接につながる段階の治験は、後段への影響の程度により保証の程度は相応であるべきである。又、「将来の市販製品への一貫性又は同一性」については、臨床第2相に用いられる被験物質は市販製品への高い類似性を求められ、第3相では、多くの場合、市販製品への同一性が求められる。「開発候補の選定」を探索的治験の目的と捉えれば、探索的治験の被験物質においては「将来の市販製品への一貫性又は同一性」の必要は無いと考えられる。又「治験の信頼性の保証」については、当該治験そのものの結果の保証を考慮すれば良いこととなる。

探索的臨床試験に含まれる MD 臨床試験の場合、薬物の測定は、accelerator mass spectrometry (加速器質量分析法)、positron emission tomography (PET、陽電子放射断層撮影法)あるいは LC/MS/MS 法 (液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法) などの超高感度薬物測定法を用いる。従って、投与される標識体は、ヒトに薬効も毒性も生じないごく微量である。陽電子放射断層撮影法 MD 臨床試験に用いられる標識体の寿命は、長いものでも 2 時間以内であるため、標識体の品質保証は、特性に応じた確認試験のみで充分と考えられる。一方、被験者の安全性保護は、臨床試験の種類、手法に関係なく最優先されるべき事項であり、投与が安全になされると考えられる設備の能力、洗浄度の維持などは、通常の臨床試験と同様に求められる。

これらをまとめると、現行の「治験薬 GMP」(平成 9 年 3 月 31 日付/薬発第 480 号)においては、以下の問題点があると言える。①開発段階の全てのフェーズに対して同一の要件が求められている。②探索的臨床試験を想定した内容になっておらず、現行「治験薬 GMP」をそのまま適用するのは不適切であり、現実に対応不能である。③放射性治験薬については、その取り扱いに対する留意事項や施設等、全く言及されておらず、MD 試験への適用ができない。したがって、MD 試験も含めた探索的臨床試験に使用する被験物質の品質保証を検討するにあたって留意すべき事項としては、以下のものがある。①探索的臨床試験 (MD 試験を含む) においても、最低限度の品質要件は必要である。②国際調和を意識した上で、以降の治験 (Phase 1~Phase 3) との目的の相違も考慮した、開発段階に応じた柔軟な品質保証が必要である。③放射性の検体 (被験物質調製に用いる物質を含む) の取り扱いやその施設については、現実的対応が考慮されたものである必要がある。今後の具体的な作業として、現行「治験薬 GMP」に対応する改正案を作成すると同時に改正「治験薬 GMP」を補完する「探索的治験における被験物質の品質確保」に関する具体的なガイドライン作成をすすめることを推奨する。

探索的臨床試験を実施するには、薬事法に基づく治験届出に関する考えを、開発中止・中断した場合の対応も含め、あらかじめ、明確に示しておく必要がある。また、治験審査委員会・倫理委員会では探索的臨床試験の目的・特徴を具体的に把握し、適切な科学的評価を踏まえて、一般的に安全であるとの先入観にとらわれず、個別具体的に審議すべきである。委員会の構成に関しては利益相反の問題が起こらないようにするとともに、専門的な方法論を熟知している者とする必要がある。

MD 臨床試験に関する指針の案を作成した。

分担研究者

- | | | | |
|---------------------|------|------------------|-------|
| (1) 国立医薬品食品衛生研究所 | 大野泰雄 | (2) 医薬品医療機器総合機構 | 小野寺博志 |
| (2) 東京大学薬学系大学院 | 小野俊介 | (3) 大分大学医学部 | 大橋京一 |
| (3) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 | 檜山行雄 | (4) 医薬品医療機器総合機構 | 佐藤洋一 |
| | | (5) エーザイ(株) | 佐神文郎 |
| | | (6) 病理ピアレビューセンター | 高橋道人 |
| | | (7) 国立医薬品食品衛生研究所 | 中澤憲一 |

研究協力者(1)全般

- | | | | |
|-------------------|-------|-------------------|-------|
| (1) 三共(株)薬物動態研究所 | 池田敏彦 | (8) 国際医薬品臨床開発研究所 | 馬屋原宏 |
| (2) 京都大学大学院法学研究科 | 位田隆一 | (9) 第一三共製薬 | 三浦慎一 |
| (3) 横浜市立大学医学研究科 | 井上登美夫 | (10) 医薬品医療機器総合機構 | 三好 出 |
| (4) 東京大学大学院薬学系研究科 | 小野俊介 | (11) 武田薬品工業(株) | 山本恵司 |
| (5) 医薬品医療機器総合機構 | 清原孝雄 | (12) 放射線医学総合研究所 | 吉田 緑 |
| (6) 聖マリアンナ医科大学 | 小林真一 | | |
| (7) エーザイ(株) | 佐神文郎 | 研究協力者(3)被験物質の品質分野 | |
| (8) 東京大学大学院薬学系研究科 | 杉山雄一 | (1) 医薬品医療機器総合機構 | 清原孝雄 |
| (9) 国立医薬品食品衛生研究所 | 中澤憲一 | (2) 田辺製薬(株) | 古田土真一 |
| (10) 国立医薬品食品衛生研究所 | 檜山行雄 | (3) 武田薬品工業(株) | 残華淳彦 |
| (11) 神戸大学大学院法学研究科 | 丸山英二 | (4) キリンビール(株) | 松木 滋 |
| (12) 武田薬品工業(株) | 山本恵司 | | |
| (13) 昭和大学薬学部 | 吉田武美 | | |

研究協力者(2)安全性分野

- | | |
|--------------|------|
| (1) 塩野義製薬(株) | 伊藤真紀 |
|--------------|------|

A. 研究目的

総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会中間報告(H18.7.26)において、臨床研究を効率的に進めるための手法として、マイクロドージング等の新しい技術の導入に向けて検討すべきであ

る、との指摘がなされた。また、ライフサイエンス議連においても、「マイクロドージング、バイオマーカー等の新技術の導入」について、意見が出されている。

マイクロドーズ(MD)臨床試験は被験者に毒性も薬効も現れない用量を被験者の単回投与することで被験物質の薬物動態を検討する試験であり、欧米では医薬品規制当局、製薬業界等による検討の結果、既に行政当局による公式文書として通知されている(資料1、2)。また、米国では臨床用量までの試験を含む探索型臨床試験のための指針が出されている(資料2)。さらに、日米欧三極によるICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)の「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン(ICH-M3)」見直しのための専門家作業グループが2006年秋に立ち上がり、2007年下半年にはSTEP2に、2008年10月頃に最終化されるというスケジュールで検討がなされている。我が国でも、本研究において早急に検討を開始し、改訂ICH-M3ガイドライン見直しのための専門家作業グループの検討に反映させ、調和を図ることが必要である。

そこで、本研究班ではMD臨床試験を含む、早期探索的臨床試験実施に向けて、その意義と問題点、実施に向けての手順について

- 1) 被験者の安全確保と実施手順
- 2) 被験物質の品質確保
- 3) 探索的臨床試験の法的・倫理的問題点について検討することを目的とした。

B. 研究方法

B-1) 被験者の安全確保と実施手順

研究協力者(1)とともに議論を行い、探索型臨床試験の定義、意義、問題点及び手順について検討した。なお、被験者の安全性を確保するために必要な非臨床試験の範囲については、研究協力者(2)の協力を得て検討した内容について、研究協力者(1)による研究班の会議で検討した。なお、上に上げた者以外にも臨床評価刊行会の栗原千絵子氏を始めとする多くの方の協力を得た。

B-2) 化学物質の単回投与による重篤な毒性発現用量の検討

単回投与毒性試験の致死量(LD)の分布について、1) Sigma & Aldrich, Library of Chemical safety data, 2nd ed. (1988)、2) 急性中毒情報ファイル第3版(吉村ら1996)、3) 中毒百科 内藤裕著(2006)、4) 急性中毒処理の手引き第3版(鵜飼ら1999)に記載された天然物、医薬品および化学物質の単回投与毒性試験での経口投与でのLDについて調査し、LDがMD試験の最高用量である約0.002mg/kgの1,000倍である2mg/kg以下の物質についてリストアップし、それらについて、毒性情報データベースであるRTECSを用いて確認するとともに、追加情報を調査し、考察し

た。これらの追加情報をもとに、他の報告や臨床用量との比較において、信頼性の低いデータは除外した。除外理由の詳細については、叢書(大野ら2007)に示した。

B-3) 被験物質の品質確保

探索臨床試験は、後で述べるように、具体的な手法などは臨床治験第1相以降のそれとは異なるものの、治験の枠内で行われるべきものであるため、治験薬としての品質確保の一般原則に基づくべきである。又、本研究を始めるにあたり、わが国の治験薬GMPに関わる通知が薬事法改正などの理由で改定作業が進行中であることが判明した。このため、探索臨床試験における被験物質の品質確保の骨子をまとめる上で、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、すでに確立された文書、わが国における治験薬GMP関連通知(檜山分担報告資料1)、WHO治験薬GMPガイドライン(檜山分担報告資料2)、ICH Q7A 原薬GMPガイドラインの治験薬部分(檜山分担報告資料3)などから確認し考察を加えた。又、これら被験物質の品質確保の原則に基づいて作成、実行されている、治験段階における製造管理・品質管理の具体的な手順が要件としてまとめられている治験薬GMP通知(檜山分担報告資料1-a)を対照するなどし、治験薬GMP通知にある製造・品質管理手順の問題点・課題を抽出した。これらをもとに探索的治験探索的臨床試験における被験物質の品質確保の原則を確認し、その手法の骨子をまとめ今後の詳細なガイダンス作成の基礎とすることとした。又、現在進行中の治験薬GMPに関わる通知の改定作業に貢献することとした。

B-4) 探索的臨床試験の法的・倫理的問題点

分担研究者、研究協力者とともに研究目的に記した論点に係る検討を行った。規制当局担当者及び研究倫理の専門家をまじえた議論を行い、海外の情報等を踏まえて想定される探索的臨床試験における法的・倫理的論点について考察した。

B-5) マイクロドーズ臨床試験に関する素案の作成

有限責任中間法人医薬品開発支援機構(高仲正理事長)に委託し、作成した(資料8:早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス(案))。

(倫理面への配慮)

今回の研究は班員及び研究協力者による文献調査及び議論によるものであり、ヒト組織や個人情報扱うものではない。

C. 研究結果と考察

C-1) 探索的臨床試験導入の背景

ICHでの合意に基づいて作成された「臨床試験の一般指針(平成10年4月21日医薬審第380号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)」では、ヒトで初めて医薬品候補物質を投与する第I相(最も代表的な試験:臨床薬理試験)は、単回および反復投与により1)初期の安全性及び忍容性の推測、2)薬物動態、3)薬力学的な評価、及び4)初期の薬効評価を行うことを目的にしている。一方、「いかなる臨床試験も、その開始にあたっては、非臨床試験又は先行する臨床試験の結果から、予定されている臨床試験においてその治験薬が十分安全であることが示されていなければならない。」とされており、これを保証するため、ICHでは、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン(医薬審第1019号平成10年11月13日、医薬審第1831号平成12年12月27日改正)」を作成し、通常の医薬品の開発において普通に起こりうる状況に適用される基準を定め、初めてヒトに投与する前に行っておくべき非臨床試験として、以下の試験を示した。

- (1) 呼吸・循環器系及び中枢神経系など生命維持に肝要な機能への影響に関する安全性薬理試験
- (2) 毒性試験と密接に関連した暴露データに関するトキシコキネティクス
- (3) 2種の動物を用いた単回投与毒性試験
- (4) げっ歯類1種、非げっ歯類1種の計2種の動物を用いた2週間以上の反復投与毒性試験
- (5) *in vitro*の変異原性及び染色体異常試験
- (6) 妊娠可能な女性を対象とする際に必要な生殖発生毒性試験については、わが国では雌発胎能試験と胚/胎児発生毒性試験

第1相臨床試験は、薬物動態や薬理作用だけでなく、被験者の忍容性を含めて行うことが想定されていたことから、その開始にあたっては比較的厚い安全性試験データが要求された。

一方、医薬品開発においては臨床試験に大きな費用と時間がかかり、かつその段階で脱落する薬物が多い。医薬品開発の激化とともに開発期間の短縮と効率化が求められている。また、加速器質量分析法(Accelerator Mass Spectrometry: AMS)や高感度LC/MS/MSの開発による分析感度の上昇により、毒性的に問題とならないと思われる低用量での血中濃度測定が可能となった。更に、陽電子放射断層撮影法(Positron Emission Tomography: PET)の導入により、半減期の短い放射性同位元素(RI)で標識した指標薬物を投与することにより、ヒト体内分布を非侵襲的に検討できるようになった。このような新たな技術を利用し、被験者の安全を確保しながら、従来の第一相臨床試験の前に、微量の薬物を被験者に投与し、ヒト薬物動態特性を明らかにし、その後の開発の効率化を計る探索的臨床試験が提案され、EUで

はEMAが2003年1月にMD試験に関するposition paper(資料1)を採用した。米国も2006年1月にFDAが探索的IND試験に関する指針(資料2)を通知した。わが国においても、日本薬物動態学会や日本トキシコロジー学会が中心となりその導入にむけて、フォーラム(2004.11、日本薬物動態学会フォーラム「早期ヒト試験に向けて薬物動態から考える」)やシンポジウム(2005.7、日本トキシコロジー学会シンポジウム:「MD試験の安全性」)において検討され、多くの研究者がその意義を認め、導入を求めていることが明らかになり、「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」(2005.12)が公表された(資料3)。また、先に述べたように、総合科学技術会議においても、治験の迅速化・効率化につながるMD試験の導入にむけて指針を早急に検討すべきと指摘された(2006.7.26資料4)。

なお、多くの企業が、国内でもMD試験を含む早期探索的臨床試験を実施しやすい環境整備あるいはガイドラインの作成を望んでいることが製薬協会のアンケート調査で明らかになった(資料6)。一方、現在のわが国の研究開発型製薬企業の多くは世界市場での開発を目指しており、医薬品開発プロセスはグローバル化していることから、開発しやすく、また、その後の開発につながるデータが得られる地域で臨床試験を実施したいとの意向が強い。その意味では、既に環境の整っている欧米でMDを含む早期探索的臨床試験を実施の方が効率的であり、特に日本で行う必要性を感じていない企業も多いと思われる。外資系企業は、国内で実施する必要は無いし、国内大手企業も海外開発先行という現状がある。また、市場規模が大きく、大きな利益の見込める米国での開発を優先させる傾向がある。このような状況でわが国における医薬品開発を促進するためには、倫理的・科学的に妥当ならば、わが国における医薬品の開発環境を最適化する必要がある。

C-2) 探索的臨床試験の目的と定義

探索的臨床試験とは、ヒトに毒性が現れないと想定される用量以下に限定し、医薬品開発の初期段階で医薬品開発候補物質の絞り込みを行うための臨床試験である。ヒトに初めて投与する前に必要な毒性試験の範囲を縮小し、また、試験に必要な被験物質量を削減することにより、従来より早期に臨床試験に入ることを意図している。

探索的臨床試験で得ることを期待されている主な情報には:

- (1) ヒトでの薬物動態情報
- (2) イメージング技術を用いたヒト体内分布に関する情報
- (3) *In vivo*あるいは*in vitro*の薬効スクリーニング系から期待される薬効がヒトでも得られるかに関する情報(mechanism of action)
- (4) 薬効につながるバイオマーカーに関する情報

がある。

探索的臨床試験は、比較的少数の被験者から得られる PK/PD 特性を判断材料に加えて、関連化合物の中から最も適切なリード化合物を選択することへの利用が目されている。探索的臨床試験による医薬品候補物質の絞り込みにより、臨床開発の第 1 相以後の医薬品開発の成功率が上がり、医薬品開発全体として、医薬品開発が加速されるとともに、治験に協力する志願者の数を削減できると期待される。このことにより、医薬品を待つ患者に少しでも早く有効な医薬品を提供できることが期待されている。

探索的臨床試験はその臨床投与量に基づき、1) 極めて低用量を用いて薬物動態を検討する「MD 試験 (I 型探索的臨床試験)」と、2) MD 試験よりは高いが、臨床用量以下の用量を用い、毒性・薬効のいずれも現れないと想定される準薬効用量探索的臨床試験 (II 型探索的臨床試験)、及び 3) 毒性は現れないが、薬効は現れると想定される用量での「III 型探索的臨床試験」に分けられる。

C-2-1) MD 試験 (I 型探索的臨床試験) とは

EU の position paper (資料 1) によれば、MD 試験とは、健康人に極低用量の開発候補物質を単回投与し、被験薬物の薬物動態特性の一部を明らかにすることを目的とする探索的臨床試験であり、投与用量は薬理作用や毒性発現の懸念がほとんどないと想定される一人あたり 100 μg (約 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 以下 (FDA: タンパク製剤は 30nmole/human 以下) 且つ薬理作用発現量の 1/100 より低い用量で行う。通常、放射性同位元素 (RI) 標識化合物を投与し、Accelerator mass spectrometry (AMS) や Positron Emission Tomography (PET) などの技術を用いて分析されるが、非標識化合物を投与し、高感度 LC/MS/MS を用いて分析されることもある。また、PET などの分子イメージング技術と組み合わせ、MD レベルの PET 用標識化合物 (トレーサー) と準薬効用量の被検薬物を用いて受容体占有率など薬効につながるパラメータを測定するような場合も、新規トレーサーについては MD 試験が実施される。

MD 試験を実施するために必要な非臨床試験として、EU および FDA が提案した内容を表 1 (資料 5: 第 1 回会議事務局提出資料、臨床評価 33, 2006) に示した。

C-2-2) 準薬効用量探索的臨床試験 (II 型探索的臨床試験) とは (FDA の薬効発現機構 (MOA) に相当する臨床試験)

MD 試験の上限用量よりは高いが、薬効や毒性が現れることは期待されない用量 (例えば、推定薬効発現量の 1/2 を上限とする) をヒトに単回投与することにより、薬効用量に近い投与量での薬物動態と薬効につながる作用を評価するための

試験と定義される。この場合は、RI 標識化合物を用いない通常の分析法で薬物動態を調べることができる。また、被験物質の薬理作用標的への結合性や酵素阻害活性など、感度の良いパラメータが薬効につながる指標として利用される。

C-2-3) 薬効用量探索的臨床試験 (III 型探索的臨床試験) とは

非臨床薬効試験データから推定された臨床薬効用量を上限として健康人あるいは軽症患者に投与し、薬物動態や薬物相互作用の検討、また、非臨床スクリーニング試験で推定された薬理作用がヒトでも現れるか否かを確認することを目的とした試験と定義される。他の探索的臨床試験と同様、従来の第 1 相試験で行われる忍容性の検討は含まれない。この場合は、非標識化合物を用いた通常の分析法が利用できる。2 型探索的臨床試験は単回投与試験と反復投与試験に分類され、それに必要と思われる最小限の非臨床試験の範囲に関する FDA の考えを表 1 に示した。

C-3) 探索的臨床試験の意義

探索的臨床試験の実施により

- 1) 早期に最適化合物を選択することによる、新薬開発の効率化とコスト削減
- 2) 薬効標的の妥当性の早期確認による合理的な医薬品開発の推進
- 3) 薬効発現における種差および個人差による問題への早期対応
- 4) 失敗に終わる臨床試験への協力者の削減
- 5) 第 1 相以後における医薬品開発の成功確率の向上
- 6) 動物使用数の削減
- 7) 患者への新薬供給の迅速化

が見込まれ、これを日本に導入することによりわが国における医薬品開発の効率化を計るとともに、国際的に fair な医薬品開発環境が整えられる。

また、製薬企業は探索的臨床試験に期待するものとして、以下の事項をあげている (資料 6)。

- 1) ヒト薬物動態パラメータを複数化合物で比較する。
- 2) ヒト代謝物の早期評価
- 3) 被験物質の標的受容体との結合性
- 4) 新規薬物が薬効用量において、良好な薬物動態プロファイルを示すこと
- 5) 薬物相互作用の確認
- 6) 結合性と作用の関連づけ、ならびに PK/PD モデリングとシミュレーション
- 7) 利用している非臨床病態モデルのヒト疾患への外挿性のバリデーション
- 8) ヒトにおける、生物学的なパスウェイの確認 / 薬効メカニズム活性
- 9) ヒトでの疾患バイオマーカー及び薬力学的反応を軽症患者で調べる。
- 10) 健康人を用いた臨床モデル (恐らく負荷モ

デル) のバリデーション

- 1 1) 潜在的な治療標的の新規性の確認 (他の既に確立済みの治療標的に比べて)
- 1 2) 医薬品開発戦略の妥当性確認
- 1 3) 健常人と患者における、薬力学的反応感受性の差の同定

これらについての情報は、多額の費用と時間を要する本格的な開発に進行する際意思決定に極めて有効である。

これらについて、以下に説明する。

○ 薬物動態情報の開発早期における獲得

MD試験では、被験物質を放射性同位元素 (^{14}C) で標識し、ヒトに投与し、血漿あるいは尿中の未変化体や代謝物を調べることで、消化管吸収 (BA) や血中動態 (C_{\max} , $t_{1/2}$)、排泄経路と排泄速度 (CL)、主要代謝物、及びプロドラッグの活性化などの薬物動態プロフィールやマスバランスを検討することが可能である。

最近では高感度の LC/MS/MS を利用することにより RI で標識しない被験物質でもこれらの検討が可能になって来ている。また、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{18}F 等で標識した被験物質あるいは指標薬物をヒトに投与し、PET で測定することにより、臓器・組織内での分布状況を画像により経時的に検討することが可能である。これらの技術により、薬物動態が原因となる薬効や毒性発現における種差および個人差による問題への早期対応が可能であり、ヒトにおける体内動態の早期評価に資すると考えられる。

準薬効用量を用いる II 型及び薬効用量を用いる III 型探索的臨床試験の用量では、RI 標識化合物や AMS のような高感度分析法を使用しなくとも、候補物質が想定臨床用量で良好な薬物動態を示すか否かが判る。また、活性代謝物の同定やヒト特異的代謝物の早期確認、ラセミ化の確認も可能である。その他、薬物代謝酵素の誘導や阻害など、薬物相互作用の原因となる作用の有無の検討にも応用できる。

○ in vivo 及び in vitro の薬効モデルの妥当性の確認

ポストゲノム時代を迎え、最近の医薬品開発においては、遺伝子やタンパクに対する結合や作用をもとに被験物質をスクリーニングすることが多くなった。そのような場合、以前の方法と比べ、スクリーニング系の妥当性を確認しておくことが重要である。毒性は見られないが、薬理作用が認められる用量を用いた探索的臨床試験において、スクリーニング系で選択された候補物質のヒトにおける標的受容体や酵素等への結合性や作用をみることで、スクリーニング系の妥当性を検証できる。このような妥当性の確認されたスクリーニング系は医薬品開発において極めて重要である。

○ 複数の候補物質の評価が迅速になる。

海外の大手製薬会社数社により、探索的臨床試験を実施することにより、例えば、前臨床試験の開始から臨床移行の決定に 8-9 ヶ月の時間短縮、化合物選定まで 6-9 ヶ月の時間短縮、あるいは開発方針決定まで 3-4 ヶ月の短縮ができたと報告された。ただし、従来の第一相から第三相までの開発ステップは変わらず、新たな臨床試験段階が加わることから、最初の化合物が成功した場合と比べれば、開発全体の期間はむしろ延長することになる (資料 6)。

なお、MD 試験においては、毒性が現れる懸念が極めて低いことから、感度の高い分析法があれば、類似した構造を持つ、複数の候補物質を同時に投与し (いわゆるカセットドージング)、それらの薬物動態的特性を同時に同じ被験者で比較し、最も動態特性の良い化合物を選択することも考えられる。これが可能となれば、医薬品候補物質のヒトでの評価の効率性が更に高まる。

○ 少量の被験物質で臨床開発に必要な情報が得られる。

探索的臨床試験実施までに必要な毒性試験実施に必要な被験物質の量が少なくすむ。従来の IND では最低でも数 kg の被験物質の合成が非臨床試験と第 1 相試験のために必要であったが、e-IND の方式では 84g と計算された (DeGeorge et al 2004)。医薬品開発の初期段階では、多量の被験物質の合成は大きな負担であり、少ない被験物質で臨床試験が可能であることは大きな意義があるとされている。

なお、分担研究者の試算では、毒性が弱い被験物質をヒトに初めて投与する前の非臨床試験のために、従来の ICH-M3 の基準では 500g 以上必要であったが、ラットとイヌでの 2mg/kg を最高用量として単回投与毒性試験を行った結果を基に MD 試験を実施する場合は約 0.2g で可能であった。

薬効用量での III 型探索的臨床試験では安全性の確認のための毒性試験が更に必要であることから、MD 試験の場合より多くの被験物質が必要であるが、最大耐量での反復投与毒性試験を求める ICH-M3 基準と比べて少なく、1 ロットでの合成が可能な量であることが多い。この場合は毒性試験と臨床試験が同一ロットで実施されることから、複数ロット間の品質の恒常性 (連続性) の保証が不必要であり、GMP 規制上、大きな意味がある。治験薬 GMP のあり方については、後に述べる。

○ 臨床試験被験者の数を減らし、臨床試験段階での成功確率を高めることにより、志願者の協力にできる。

第 1 相以降の臨床試験段階での成功確率はおよそ 1/10 とされている。結果として、多くの臨床試験志願者による協力が実を結ばないことが多い。これを改善するための努力は志願者の協力

に應えるための義務と言える。ヒト由来組織やヒト型酵素等を用いることにより、特に薬物動態が原因となる脱落例が減少するなどの改善がみられてはいるが、依然、非臨床試験結果とヒトでの結果との間には大きなバリアーが存在する。探索的臨床試験の実施は第1相以降の臨床試験段階での成功確率上昇が見込まれるものである。

○動物使用数を削減できる。

初めてヒトに投与するまでに必要な動物数は、MD試験の場合で、げっ歯類と非げっ歯類の両方を行うとした場合の試算では、非げっ歯類は約34匹から18匹に、げっ歯類は100匹から30匹への削減が可能だったと報告されている。一方、それ以外の探索的臨床試験では非げっ歯類96匹を18匹まで、非げっ歯類は40匹削減することが可能であることが紹介された(資料6)。欧米の指針では、In vitroの薬物動態学的試験により、ヒトとの類似性の点から、げっ歯類のみで良いとされた場合には、非げっ歯類での試験は不要となる。また、他の試算で第1種目の動物(例えばラット)における毒性試験結果の後、第2種目(例えばイヌ)の動物が第1種目の動物に比べて毒性学的感受性が同等以下であることを確認するための試験において、対照群の設置が毒性評価に必須でないケースでは、実薬投与群のみとすることにより、更に使用動物数を削減することも可能であろう。

○薬効標的の確認と軽症患者での作用の検討

非臨床の薬効評価系でみられた作用がヒトにおいても同様に発現するかどうかを早期に確認することは、創薬研究者のみならず、新規メカニズムの新薬を待つ患者にとっても極めて重要である。このような目的を達成するため、準薬効用量あるいは薬効用量によるII型及びIII型探索的臨床試験において、まず健常人における薬物動態を確認した後に、健常人あるいは対象疾患を持つ軽症患者を用いて、候補物質が持つ薬理作用が実際の患者の治療に有益であるか否かについての検討が行われることがある。特に、薬剤に対する感受性が健常人と患者において異なることが予想される場合には、軽症患者での確認が重要である。このような目的で行われる探索的臨床試験は、必ずしも、当該被験物質の開発につながる場合があるが、開発コンセプトの妥当性を確認し、その後の候補物質の合成や探索に資するものとして、重要であると考えられる。

○開発標的の妥当性の早期確認による合理的な医薬品開発促進と経費の削減

開発初期でヒトでの薬物動態や薬理作用に関する情報が得られることにより、その後の医薬品開発におけるgo or not goの意思決定が適切かつ迅速化され、確信を持って次の段階に進むことができる。これは、結果として医薬品開発の迅速化につながり、患者への新薬供給のspeed upに

つながると思われる。これについては、懐疑的な意見もある。

また、薬物動態が原因となる薬物の問題点を早期に把握することにより、大きな費用を要する第一相以後の臨床開発において、薬物動態が原因となる開発停止を減らすことができる。結果として、開発費用の削減が期待される。また、臨床試験実施までに必要な非臨床試験を減らすことによる経費削減も期待できる。

○医薬品候補物質の価値向上

薬理試験でスクリーニングされた被験物質が、薬物動態学的及び薬力学的にヒトでも有望であることが示されることにより、その薬物の成功可能性が高まり、それ以後の開発資金調達が容易になる。特に創薬ベンチャーにとっては資金調達ができないために開発が遅延しているケースがあると考えられる。

○開発のオプションの追加

被験物質の特性に応じて、最適な開発ステップを踏むことが可能となる。例えば、薬物動態情報から塩の変更や剤形変更などが行われる。

○日本に導入することにより国際的にfairな医薬品開発環境を整える。

わが国にはRI標識化合物を用いたマスバランス試験が行えないことや、臨床試験にともなうコストが高い、また、日本人の組織の入手が困難であること等、医薬品開発を困難にしている障害要因が多く、日本企業に海外開発を強いる要因となっている。一方、欧米では医薬品開発を自国に引きつけるための努力が多くなされている。MD試験などの探索的臨床試験を導入し、日本での医薬品開発を欧米並にする必要がある。

C-4) 探索的臨床試験の問題点

○MD用量と臨床用量との間の線形性

薬物動態がMD試験レベルと臨床レベルとでリニアであるか否かについての疑問が提起されている。これについては、「薬物濃度が代謝酵素、トランスポーターなどへのKm値に比べて十分に低いところでは、線形性が保たれる」ことは当然であり、それを否定する根拠はないと考えられる。また、今日治療に用いられている医薬品の多くにおいて、臨床投与量では、溶解度が原因である場合を除けば薬物動態が原因で非線形性を生じる例は少ないとされている(資料3:日本薬物動態学会:早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書2005)。即ち、吸収段階でのトランスポーターが臨床レベルで飽和する場合を除き、低用量レベルでは理論的にリニアとなると考えられる。しかし、AMSマイクロドージング、リソーシングおよび評価のための共同体(Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing [CREAM])による研究(Lappin et al 2006、和訳

を資料 10 として本報告書に添付) では 5 検体中 3 検体でリニアであったが、実際の試験でこのことを証明した事例は少なく、今後、更に事例を積み重ねることが重要と思われる。

○ 探索的臨床試験を行う体制

探索的臨床試験は開発早期における医薬品候補物質のスクリーニングであり、必ずしも最終的な承認申請につながることを意識した試験ではないことから、治験になじまないとの考えがあり、臨床研究で行うべきか、治験として行うべきかについて、議論があった。

臨床試験は医薬品開発において、本質的に最適な医薬品を評価・選択するためにやむを得ないものであるとは言え、志願者の協力を得て行うものである。志願者の善意に応えるためには、医薬品開発のための臨床試験は事前に得られた情報に基づく科学的・倫理的考察の上で適切に行われるべきものでなくてはならず、その論理的経緯は治験届や承認審査の段階で明確に見える形で明らかにすべきものである。探索的臨床試験は医薬品開発のために行われるヒトを用いる試験であるという点で、第一相以後の臨床開発と変わるところは無い。治験として実施することにより、公的な審査を経て、GCP の枠組みの中で行われることにより、被験者の安全や権利が保障されるとともに、思いがけない事故が起きた場合においても適切な対応が可能となる。

更に、治験の枠組で実施されることにより、薬事法の範疇で行うことになり、RI 標識化合物をヒトに法的に適切に投与できると考えられる。

○ 探索的臨床試験に用いられる被験物質の品質確保

GCP 下で行われる臨床試験においては、被験物質は GMP で製造されるべきことと規定されている。このため、治験薬 GMP に関する指針が作成されている(厚生省薬務局長通知 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬 GMP)について 平成 9 年 3 月 31 日、薬発第 480 号)。医薬品開発を促進するための探索的臨床試験においても、それを意味あるものにするには、また、被験者の安全とデータの信頼性を確保するためには、GMP 基準に則って、試験で用いられる被験物質の品質が保証されていなければならない。しかし、医薬品開発の初期段階では被験物質の製造量は少なく、また、製造方法はまだ確定していないことから、従来の治験薬 GMP の考えを一律に適用するのは望ましくない。治験薬の品質は臨床開発の段階を追って、整備されて行くべきものである。

探索的臨床試験のための被験物質の品質確保や GMP の有るべき姿については、分担研究者の檜山博士の報告を参照されたい。

○ 薬理活性発現用量の推定方法

探索的臨床試験では非臨床試験結果から薬効用量を推定し、それに基づいて試験実用量が制約を受ける。従って、探索的臨床試験の前に科学的に妥当な薬効用量推定方法が定まっていなければならない。薬効用量は 1) *In vitro* での薬理作用発現濃度、2) 単回投与あるいは反復投与動物実験での薬理学的影響発現濃度、3) 類薬情報、を用いた推定がなされる。その際、被験物質の特性に応じて、体表面積あたりの換算や生理学的薬物動態理論に基づく推定等が行われる。これについては、別に項を起こして説明する。

C-5) 探索的臨床試験の実施に必要な非臨床試験

毒性が現れないと思われる極低用量で行われる MD 臨床試験においても、思いがけない問題を回避するためには、適切な非臨床試験を行い、その結果に基づき適切な臨床試験計画を立て、被験者の安全性を保証する必要がある。そのために、EMA や FDA の指針では表 1 に示したような非臨床試験の実施が求められている。しかし、その根拠については、指針では述べられていない。特に拡大型単回投与毒性試験の必要性については根拠が明確では無い。そこで、以下に、探索的臨床試験実施に必要な非臨床試験について考察した。

C-5-1) MD 試験の実施に必要な非臨床試験

EMA 及び FDA の指針によれば、MD 試験の安全性確保のために必要な非臨床試験として、以下の項目をあげている。なお、バイオテクノロジー技術を応用して作られた生物製剤の場合はケースバイケースの判断によるとされている。

- 1) PK、PD 的に適切な動物種での拡張型単回投与試験(毒性を現さない用量と弱い毒性を発現する用量を含む。弱毒性物質の場合はヒトに投与する量の 1000 倍 (FDA は 100 倍) を上限とする limit dose 試験でも良い。適切なほ乳類 1 種、両性、適切な動物数、静脈内と臨床投与経路の 2 経路で投与し、14 日間毒性徴候を観察する。また、投与翌日と 14 日目に剖検、血液、血液化学、病理組織学的検査を実施する。)
- 2) *In vitro* 遺伝毒性試験 (FDA は不要としている)
- 3) 局所毒性試験(拡張型単回投与試験での投与部位の観察で評価可能とされている)
- 4) 安全性薬理試験 (FDA は不要としている)

分担研究者の大野は MD レベルでの薬物の経口投与による重篤な毒性について考察するため、過去に蓄積された毒性データを基に検討した。その結果、MD レベル(2 µg/kg)の薬物の経口投与で致死的な毒性を発揮する物は極めて稀である(大野ら、2007)。経口投与での単回投与毒性試験の致死量(LD)が 20 µg/kg 以下の物は Botulinum toxin、TCDD、Abrin Toxin、Saxitoxin、Tetrodotoxin などのトキシン類とリシン類のみ

であった。また、LD が 0.02-0.2mg/kg の物質には Amanitin、Dinophysistoxin-1[#]、Digitoxin、Digoxin、Okadaic acid[#]であった。なお、この時の調査では漏れていたが、ハチ毒の MCD-peptide が経口投与での 50%毒性発現用量 (TD50) がラットで 0.647 μ g/kg との報告が RTECS に記載されていたが、マウスでの脳室内投与での LD50 が 6.8 μ g/kg、腹腔内投与での LD50 が 125 μ g/kg と報告されており、何らかのミスがあると思われる。(# : データの信頼性や種差に関する考察をするに必要十分なデータが無かったもの)

LD が 0.2mg/kg 以下の物のうち、Botulinum toxin については非経口投与を含むげっ歯類を用いた動物実験や化学構造でヒトでの毒性をある程度予測可能であると考えられる。また、TCDD のようなダイオキシン類の化合物は化学構造からその作用が予想可能であるし、また、ヒトでの急性毒性はモルモットと比較し弱いことから、実験動物での毒性試験に基づいて計画された MD レベルでの単回投与での臨床試験で問題は起こらないと考えられる。Lectin や Abrin toxin のような糖タンパク性の Ricin 類は 0.007mg/kg という低用量の経口投与でもヒトで強い毒性を現し、死亡させることがあるが、ラットでは極めて毒性が弱く、94 万倍という種差があり、動物実験からヒトでの強い毒性を予測するのは困難であり、静脈内投与や化学構造や薬理作用からの推定に基づいた対応が必要である。Saxitoxin や Tetrodotoxin については、経口投与でのヒト LDLo (最低致死量) と実験動物の LD50 との間に比較的大きな種差があるが、静脈内投与での LD50 値の種差は小さい。Digitoxin の経口 LD50 はネコで 0.18mg/kg とされているが、げっ歯類では 56mg/kg あるいは 60mg/kg と報告されている。静脈内投与での LDLo はネコで 0.18-0.3mg/kg、イヌでは 0.5mg/kg であるが、ラットやマウスでは LD50 が約 4mg/kg と相対的に毒性が弱い。一方、ヒトでの推定致死量はネコに近いがそれより低いと思われるが、薬用量は 0.1-0.2mg、飽和薬用量は 1.2-1.8mg (24-36 μ g/kg) であり、MD 試験の条件では問題となる毒性は起こさないと思われる。健康人では 10mg 以上で心臓障害を起こすとされている。MD 試験の上限用量の約 100 倍ではあるが、安全性薬理試験で心臓への作用が現れた場合には作用に 100 倍程度の差が起こりうることに注意する必要がある。Digoxin ではヒトの LDLo とイヌの LD50 とで大きな差はないが、モルモットでは 10 倍弱感受性が低い。

以上のように、MD 試験で用いられる用量の経口投与で致死的な毒性を現す物は極めてまれである。また、その 100 倍の 0.2mg/kg 以下の用量でもそのような致死毒性を現す物は少ない。また、それらの毒性は詳細な症状観察を伴う一般的な単回投与毒性試験で容易に検出できるものであるか、あるいは、ヒトと実験動物との間の種差

が極めて大きく、実験動物では検出が困難なものである。このような場合でも、静脈内投与での毒性試験を行うことにより、急性的な毒性発現に関する種差の懸念を減らすことが可能である。なお、MD 試験レベル程度で強い毒性が報告された Botulinum toxin、Abrin Toxin 及び MCD peptide はタンパク性の物質であり、その様なものを除くと、経口投与での MD 試験において強い毒性が現れる懸念は更に低くなる。

従って、経口投与での MD 試験実施前に必要な単回投与試験としては、臨床投与経路及び静脈内投与による一般的な単回投与試験で十分と思われる。但し、生物製剤や分子設計上生物学的製剤に近い作用を持つ可能性がある低分子化合物の安全性については、十分な検討がなされていないことから、それらについては、ヒト特異的薬理作用や毒性を考慮し、慎重に行う必要がある。MD 試験を機械的に適用してはならないと思われる。なお、欧米で MD 試験を実施するに際して、拡大型単回投与試験を要求している根拠が不明確なところがあることから、今後の情報交換の内に、その必要性を示すデータが提出された場合には、上の結論を再考する必要がある。

なお、経口投与の単回投与の致死量ではヒトと動物実験との間に 1000 倍近くの種差が見られることがあることから、MD 試験用量の 1000 倍の 2mg/kg まで投与して検討し、毒性の有無を検討しておくことが望ましいと思われる。但し、一般的に、静脈内投与では種差が少ないことから、100 倍の 200 μ g/kg で検討しておけば、MD 試験実施の可否を考察するためには十分と思われる。

C-5-1-2) 非経口投与での毒性発現用量

静脈内投与や腹腔内投与で MD 試験の用量以下で毒性を現すものはトキシン類を代表に多くのものである。これらは血液毒性、腎毒性、肝毒性、神経毒性等様々な毒性を現す。これらは、神経毒性や強い毒性が現れた場合を除き、一般の症状観察では検出しにくいものであるが、血液検査や血液生化学検査や尿中酵素検査で多くが検出できる。これら強い毒性を示すトキシン類の多くはタンパク性のものである。また、一般に静脈内投与による毒性発現の量的な種差は少ない。例えば、Amanita phalloides toxin ではマウスとラットの LD50 は 123 μ g/kg と 50 μ g/kg であり、2 倍強である。また、腹腔内投与での Diphtheria toxin のマウス (0.3 μ g/kg) とハムスター (6.5 μ g/kg) との間の種差は 20 倍程度、Toxin BE 4 (Microcystis aeruginosa) のラット (122 μ g/kg) とマウス (25 μ g/kg) との間の種差は 5 倍程度、Toxin blue green alga, Microcystis aeruginosa ではマウス (32.5、127 μ g/kg) とラット (50 μ g/kg) の間の種差は 2 倍程度であった。

C-5-1-3) 拡大型単回投与試験の必要性について

EMA や FDA では投与後 2 日と 14 日目に組織病理学的な検索を行うことが必要としている。研究協力者の内にもそれが必要としている者もいた。しかし、いずれも、組織病理学的検査の必要性についての根拠が示されていない。一方、トキシン類の静脈内投与による毒性について調査した結果では神経、血液、肝臓、腎臓等に対する毒性が $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の低用量で現れている物が多くあった。これらが低用量投与され、死に至らない場合の臓器毒性の検出は単回投与毒性試験における症状観察のみでは困難なことが多い。血液検査による血液像の観察や GOT や GPT、 γ -GT などの血漿中酵素や尿中酵素等、急性的な肝腎毒性を評価する上で感度が良く、簡便な指標の測定が必要となる場合もあると思われる。いずれにせよ、今後の検討で組織病理学的検索が必要であるとの根拠が示された場合には、それを組み込むことも考えられる。

一方、単回投与での組織毒性を病理組織学的に見ることのみで、化合物の毒性プロファイルを明らかにしようとすることの妥当性については病理学者により疑問が呈されている（高橋道人、小野寺博志 ICH-M3 研究班での談話 2007. 2. 26）。

即ち、単回投与で肝、腎、血管等の臓器に毒性が現れることが懸念される場合には、血液検査や血中生化学検査、或いは尿検査を組み合わせた試験を行うことが有効と思われる。これらの結果が陽性であった場合には、更に組織病理学的検査を行ったり、また、より長期の毒性試験を行うことにより、被験物質の毒性を精査すべきであろう。

なお、上記トキシン類の多くはタンパク性の化合物であり、また、先に述べたように、低用量の経口投与で毒性を現したボツリヌストキシンやリシン類もタンパク質である。これらを MD 試験の対象外とするならば、思いがけない毒性が発現することへの懸念は更に小さくなる。

C-5-1-5) 遺伝毒性試験の必要性

EMA は MD 試験の実施に遺伝毒性試験を必要としているが、FDA は発がん物質であっても、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 程度を単回投与することによる発がんリスクは無視出来るほど小さいとし、MD 試験の前に遺伝毒性試験の実施は不要としている（Mueller et al 2006、Waddell 2002, 2003、馬屋原 2007）。これは発がん物質についての過去のデータを精査し、 $1.5 \mu\text{g}/\text{human}/\text{day}$ 以下では一生涯暴露されても、そのリスクは無視できる程度であるとの Munro らの報告(1996, 1998)を基に、単回投与でのリスクを考察した結果によるものである。この報告で示された考えは JECFA でも認められ、香料の安全性評価に採用されている。

C-5-1-6) 安全性薬理試験の必要性について

ICH-M3 の指針では、ヒトに初めて投与するまえに、呼吸器系、循環器系、及び中枢神経系への影響を検討すべきとしている。しかし、特に化学

構造や薬理作用から懸念される場合を除き、これらは詳しい症状観察を伴う単回投与毒性試験で検討可能であり、別途、行う必要は無いと思われる。

C-5-1-7) 局所刺激性の評価

EMA や FDA は MD 試験の前に局所毒性の評価が必要であるとしている。一方、単回投与毒性試験での投与部位の観察をこれに置きかえることができるとしている。なお、局所刺激性は被験物質の物理化学的性状によりある程度予想できる。また、細胞毒性試験の結果と眼刺激性試験結果とは対応がある（Ohno et al 1999）ことから、非特異的な作用による局所刺激性は細胞毒性試験でも有る程度評価できる。

C-5-1-8) 生殖毒性の評価

ICH-M3 の指針作成に際して、ヒトに初めて投与する前の試験として、雄性生殖臓器への影響評価が問題となった。日本が行ったバリデーシヨンの結果、生殖毒性試験を行わなくとも、2 週間の反復投与毒性試験において詳細な組織病理学的な検討を行えば、雄性生殖臓器への毒性の有無に関する評価可能とされ、雄繁殖能に関する生殖毒性試験は要求されなかった経緯がある。このバリデーシヨンの際、研究班では雄性生殖臓器に影響を与える物質について、検索した。その結果を表に示した。最も低い用量で毒性を現したものはレセルピンで、 0.1 or $0.3 \text{ mg}/\text{kg}$ の皮下投与 2 週間で漸く変化が認められた。即ち、これ以下の用量で雄性生殖能に影響を与える物質は見あたらなかった。即ち、特別な薬理作用を持つ物以外は $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ の単回投与という低用量では雄性生殖臓器毒性への懸念は無いと考えられる。

一方、雌性生殖臓器毒性への懸念に関しては、ICH-M3 では十分な科学的データが無く、日本は妊娠可能な女性に投与する前には一連の生殖毒性試験が必要であるとした。これについては、現在進行している ICH-M3 会議で検討を進めているところであり、その結果を待つ必要がある。

C-5-2) 準薬効用量での II 型探索的臨床試験及び薬効用量での III 型探索的臨床試験の実施に必要な非臨床試験

表 1 は FDA から 2006 年 1 月に公表された Exploratory IND ガイダンス、2006 年 12 月にベルギーで開催された探索的臨床試験ワークショップ等で紹介されている Exploratory CTA (Exploratory IND の欧州版) の企業素案、ならびに米国において 1996 年に一時検討された Screening Phase I 試験に関する論文などを参考に、JPMA が毒性と薬効のいずれも見られないと想定される準薬効用量探索的臨床試験 (II 型探索的臨床試験) 及び薬効は認められるが、毒性は現れないと想定される薬効用量臨床試験 (III 型探索的臨床試験) の実施に必要な非臨床試験の範囲

についての考えを示したもので、分担研究者が若干補足したものである。

この根拠は以下の考えによる。

- 1) ヒトでの単回投与での毒性は適切な動物種での単回投与毒性試験で明らかにできる (Monro & Mehta 1996)
- 2) ヒトでの反復投与による安全性は適切な動物種(1種目)での2週間以上の反復投与試験と、2種目の動物種における臨床期間と同期間の反復投与毒性試験で確保できる。(FDA 2006)
- 3) 薬効用量の1/100未満で、100 μ g以下の用量(MD)での単回投与臨床試験については、適切な1種の動物で、体表面積換算した投与量ベースで100倍の安全域を確認することで、ヒトへの安全性を確保できる。
- 4) 薬効も毒性も想定されない用量(準薬効用量)での単回投与臨床試験(II型探索的臨床試験)については、ヒトでの最高暴露レベル(C_{max} または AUC)から10倍以上の安全域を2種の動物で確認することで、ヒトにおける安全性を確保できる。
- 5) 毒性は想定されないが、薬効発現が期待される用量(薬効用量)での単回あるいは反復投与臨床試験(III型の探索的臨床試験)については、2種の動物での毒性プロフィールとNOAELを確認し、ヒトでの最高暴露レベル(C_{max} または AUC)はその1/2未満とすることで、ヒトにおける安全性を確保できる。

これらについては、研究班での検討は十分ではない。なお、II型およびIII型の探索的臨床試験を行う場合には遺伝毒性の有無に関する評価が必要であろう。また、雄性生殖臓器への影響の評価のためには単回あるいは2週間の反復投与毒性試験後に雄生殖臓器を病理組織学的に詳細に観察することが必要である。妊娠可能女性への影響評価のために必要な試験の範囲については、まだ、ICHで合意されていない。研究班では今後更に検討を加え、ICHでの検討も踏まえ、わが国の指針を作成する必要がある。

C-6) 用量設定の方法

「マイクロドーズ」の用量は、薬理効果発現予測投与量を計算し、これの1/100未満の用量と100 μ g以下のいずれか小さいほうと定められ、複数の化合物を投与する場合も相加計算に基づきこれと同じ考えに従って求められた投与量とされる。実際の投与計画における用量は、これを超えない範囲でケース・バイ・ケースで設定される。

予想薬理効果発現投与量の計算方法として、以下に代表的な2つの方法を示す。

1) 経験的な方法: 動物での薬理効果発現投与量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの臨床用量を推定する方法である。

2) ファーマコキネティクス情報を用いる方法: 薬効発現の機構によっても異なるが、最大血中濃度(C_{max})あるいは、血中濃度時間曲線下面積(AUC)を基準にする方法である。

なお、薬剤の種類によっては、安全域を設定することにより、または、毒性発現量からMD臨床試験の投与量を検討する必要があるかもしれない。

C-7) RI標識被験物質を用いた探索的臨床試験実施に関わる法的問題及び実施手順

本研究班が検討対象とするMD試験を行う手法の中に加速器質量分析器(以下AMS)と陽電子放出撮影(以下PET)がある。この2つの手法はいずれも放射性同位元素(RI)を用いるものである。その実施に際しては、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(障防法)、薬事法、及び医療法が複雑に絡み合っていることから、RI使用に関わる法的な問題を理解しておく必要がある。詳細は資料7を参照されたい。英国での取扱い指針については資料10に和訳を掲載した。

C-7-1) 障防法と薬事法、医療法について

平成17年6月に改訂された障防法、AMSを利用する探索的臨床試験で一般的に使用される標識核種C-14の下限值は、数量で10MBq、濃度で10Bq/mgと定められている。このどちらかの条件以下であれば、障防法の規制対象外となる。この場合、障防法による事業所ではない施設(以下非許可・届出事業所)では管理区域、汚染検査室の設置の必要はなく、放射線防護のための排気設備も必ずしも必要としない。但し、既存の障防法許可・届出事業所に関しては、総量規制の概念に基づき下限数量以下であっても従来通りのRIとして取り扱わなければならない。即ち、許可・届出事業所の場合は、下限数量以下のRIを使用する場所は管理区域となる。非管理区域への持ち出し・使用をする場合は、条件付きで可能であり、あらかじめ文部科学省に当該施設の非管理区域での使用許可を得ることが必要であり、そのためには時間、費用が生じることになる。このように事業所の区分により同じ核種、放射線のRIの取扱いに法令上の規制の乖離が生じ、不平等な面がある。

また、障防法非許可事業所の場合、下限数量以下のRIの購入は必ずRI販売事業所を介さなければならない。これらの施設は障防法の規制は受けられないものの、実際の運用上はRI販売事業所が廃棄などに関する一定の取引条件を設定しているため、煩雑な手続きを必要とされるのが現状である。

障防法の規制対象外については、放射性医薬品の原材料、治験薬、院内製造によるPET検査薬が

ある。このうち治験薬については薬事法、医療法施行規則が関与してくることになる。しかし、探索的臨床試験の AMS 利用で用いる標識のごく微量の RI は想定されていないと思われる。探索型臨床試験における RI が治験薬の一部として包括的にみなされるのか、それとも治験薬に付帯する RI としてあくまでも放射性同位元素として扱われるのかにより、規制する法令が異なってくる。前者であれば、標識 RI が治験薬と結合した時点より障防法の規制から薬事法、医療法の規制に移行されるものと思われる。後者であれば、被検者に投与される直前まで障防法の規制を受けると考えた。

C-7-2) 探索的臨床試験治験薬と法令について

探索的臨床試験を治験に導入する場合を想定し、その過程をいくつかの場合に分け、そのフロー図を作成した (図 1～3)。

図 1 は非密封の標識核種を RI 販売・届出事業所を介して購入する場合である。AMS による MD 試験で用いる標識核種は下限数量以下となる場合が大部分であるが、今後の展開として下限数量を超える標識核種も登場する可能性を考慮し、2 系統記載した。標識核種と探索的臨床試験の対象となる薬物 (治験薬) を調剤・標識し、できたものが下限数量を超える RI で標識したものを「RI 標識治験薬」、下限数量以下の RI で標識したものを「標識治験薬」と便宜上ここでは定義した。障防法許可・届出事業所の場合は治験薬に標識するまでの RI は障防法の規制を受ける。非許可・届出事業所の場合は、放射線に関して特に規制する法令はない。標識治験薬に標識された RI を治験薬の一部と見なすか、それともあくまでも放射性同位元素とみなすかにより調剤後・標識後の規制法令が変わるが、現行法令の考え方からすると、実際に治験が終了し、販売されることになる薬剤は標識核種ではないことから、標識核種はあくまでも治験薬の付帯物として扱われることが予想される。その場合、標識治験薬は障防法許可・届出事業所ではヒトに投与する直前まで障防法の規制となるものと思われる。非許可・届出事業所では、標識治験薬は薬事法のみ規制を受ける。

図 2 は非密封の標識核種を治験施設が直接購入し、標識・調剤する場合である。この場合、購入しようとする治験施設は必ず障防法許可事業所である必要がある。(非許可事業所は RI 販売事業所からしか下限数量以下の RI の輸送を認められていないためである。) この場合、許可事業所であるので、RI 標識治験薬も標識治験薬も障防法の規制を受ける。また治験ではなく臨床研究を想定し、共同研究施設等に標識薬剤を供給することを考えた場合、標識核種が放射性核種 (RI) とみなされる場合は、受取手も障防法規制下の許可事業所でなければならない。そして、薬剤を運搬するという行程が入るため、運搬前後で標識治験薬の品質が保たれているか品質管理・検定をする

必要がある。

図 3 は下限数量を超える RI で標識した治験薬 (RI 標識治験薬) と下限数量以下の RI で標識した治験薬 (標識治験薬) に分けてヒトへの投与後の流れを想定したフロー図である。

標識治験薬の場合、ごく微量の RI を用いるため人体投与後に試料を採取しても RI による人体に影響するレベルの汚染はないと考えられ、試料を放射性物質として取り扱う必要はないと思われる。よって解析に使用しなかった試料については医療廃棄物として処理するのが適当である。一方、RI 標識治験薬の場合は RI の放射エネルギーが下限値を超えるとのみ定義しているため、一律に取り扱うことは難しい。試料に放射能が一定以上検出されることが想定される場合は、放射性物質として取り扱う必要もあると思われる。この点についての規制は医療法にて明確にすべきと思われる。

C-7-3) 提言

前項にて想定される治験の流れと放射線に関わる規制について考察・記述したように、極めて煩雑な解釈が必要である。また、治験の場合に放射線に関わる事項について臨床現場に 2 重 (2 つの省庁にまたがる) の規制があることで運用上の混乱や、実際に探索的臨床試験が推進されないことのないように事前の対応が必要と考える。

以上の観点からは、放射性治験薬の取扱についても、薬事法及び医療法の厚生労働省の規制下で一元的管理を推進することが望ましい。即ち、放射性医薬品の製造及び取扱い規則第一条第一項における放射性医薬品の定義を「放射線を放出する医薬品であって、別表第一に掲げるもの及び法第 2 条第 15 項 (又は第 80 条の 2) に規定する治験の対象とされる薬物」と改正することによって、厚生労働省関係法令下において一元的に規制、管理が可能となると思われる。

C-8) 探索的臨床試験実施のための具体的手順

RI 非標識化合物を用いた探索的臨床試験の実施手順については、GCP に則った他の治験と変わるところはない。一方、RI 標識化合物を用いた探索的臨床試験の場合は、放射性物質が体内に入ることによる放射線被曝の程度とその健康への影響について、正しく把握しておく必要がある。障防法における RI の定義に当てはまらないような低レベルの RI を用いることが予想される AMS を用いた MD 試験においては、本来ならば通常の臨床試験と同様の手続きで良いはずである。しかし、放射線被曝に関する日本国民の特殊な感情を考慮した場合、RI としての法的規制を受ける物質をヒトに投与する場合と同じく、イギリスにおける ARSAC (Administration of Radioactive Substances Advisory Committee) のような機関において、第三者的立場で被験者

の安全を審査し、保証する機関が必要である。日本薬物動態学会と日本臨床薬理学会は平成17年12月に有限責任中間法人「医薬品開発支援機構(APDD)」を設立して、RI標識化合物をヒトに投与する際の安全性を評価するための放射線内部被曝評価委員会を構築した。ここでの審査のためには、ヒトの体内での被験物質動態を予測する必要がある。このためには実験動物に投与した場合の吸収・分布・排泄過程を調べ、特定の臓器に残留することが無いかについての情報が必要である。このデータと投与量を基礎にICRP勧告やその他の基準・指針等に基づいて検討し、科学的観点からこれらの試験が妥当なものであることが審査される。

この手順は以下のように略記できる。

- 1) 治験薬 GMP に則り、RI 標識化合物を合成
- 2) ヒトへの投与量を計算
- 3) 実験動物に投与し、その体内動態を調べる
- 4) 放射線内部被曝に関する専門家による内部被曝量の計算とその安全性評価
- 5) IRB による倫理審査。必要に応じて、外部倫理委員会の審査を受ける。
- 6) 医薬品機構に治験届を提出
- 7) 医薬品機構による承認後或いは返事が無い場合は、申請後 30 日を超えてから探索的臨床試験を実施する。

なお、一般の薬物の場合の治験の場合と同じであるが、臨床試験の安全性について、毒性の専門家による科学的な評価が必要である。

C-9) 被験物質の品質確保について

現在、日本で施行されている治験薬 GMP では、(1) 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保する、(2) 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保する、(3) 治験薬の品質を確保することで、不良な治験薬から被験者を保護する、ことが厳しく求められている。これは、被験物質の品質の一貫性により、初期の臨床試験結果を根拠に、より大規模な臨床試験を安全に行うためである。

しかしながら、その一方で、特に欧米メガ企業では、効率的に新薬を開発するためには、GLP 安全性試験によりヒト投与での安全性を確保できれば、速やかにヒト投与を行い(探索的臨床試験)、真に開発する価値のある化合物を的確に選択し、その後には多大な資源を投入する、という開発戦略が採られている。

このような施策が採られている背景には、真に求められている医薬品を速やかに開発するためには、十分な被験者の安全性確保の下、人体に対する影響を速やかにヒトで確かめることが必要と考えられていることが挙げられる。近年 FDA もこのような目的での臨床試験の必要性を認め、Phase 1 試験をも含む初期開発の各種ガイ

ダンスの見直しを進めている。また欧州 EMEA は、基本的には、ヒトに投与される薬剤での安全性が保証できればよいと考え、GMP を柔軟に解釈・運用している。

探索的臨床試験の目的は、通常の Phase 1 試験に入る前の開発初期の段階で、ヒトでなければ正確な予測が困難なパラメータ、例えば PK、PD に関する情報を入手し、適切な化合物を的確に選択することである。従って、探索的臨床試験は、その後の臨床試験に繋がるものではなく、これまで臨床試験で求められてきた品質の一貫性に関する要求事項は不要と考えられる。

C-9-1) 原則の確認

世界保健機関 (WHO) WHO-GMP/ヒト用治験薬ガイドライン (檜山分担報告 添付資料 2) では原則として

- 1) 開発段階の製品のバッチ内およびバッチ間の一貫性を保証し、治験の信頼性を保証すること
 - 2) 開発段階の製品と将来の市販製品との一貫性を保証することにより、市販製品の有効性と安全性に対する治験の適切性を保証すること
 - 3) 製造上の過誤 (滅菌などの重要工程の省略、汚染及び交叉汚染、混同、誤表示等)、或いは不十分な品質の原料や成分に起因する品質劣化製品から被験者を守ること
 - 4) 製造工程における全ての変更を文書化すること
- の 4 点をあげている。

一方「治験薬 GMP」の説明通知 (平成 9 年 5 月 20 日付/薬監第 70 号) (檜山分担報告 添付資料 1-b) では

- 1) 治験薬の品質の均一性を保証することで、臨床試験の信頼性を確保すること
 - 2) 治験薬と市販後製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保すること
 - 3) 治験薬の品質を確保することで、不良な治験薬から被験者を保護すること
- の 3 点をあげている。

共通している 3 点は①治験の信頼性の保証、②将来の市販製品への一貫性又は同一性、および③被験者の保護である。これらを臨床試験に用いる被験物質の品質確保の 3 原則と捉えることができる。WHO のガイドラインの 4 点目にあげられている文書化は前記 3 点の原則を遂行するための手法と捉えられる。

C-9-2) 各臨床試験段階において求められる被験物質の品質確保

前述の 3 原則、「治験の信頼性の保証」、「将来の市販製品への一貫性又は同一性」、および「被験者の保護」の適用を伝統的な臨床第 1 相から第

3相を考えると「被験者の保護」は治験の段階によらず適用が必須である。「治験の信頼性の保証」については、当該治験そのものの結果の保証は段階によらず必要なものであるが、次の段階の治験の設定、及び市販製品の管理に直接、間接につながる段階のものは、後段への影響の程度により保証の程度は相応であるべきである。又、「将来の市販製品への一貫性又は同一性」については、臨床第2相に用いられる被験物質は市販製品への高い類似性を求められ、第3相では、多くの場合、市販製品への同一性が求められる。

“開発候補の選定”を探索的治験の目的と捉えれば、探索的治験の被験物質においては「将来の市販製品への一貫性又は同一性」の必要は無いと考えられる。又「治験の信頼性の保証」については、当該治験そのものの結果の保証を考慮すれば良いこととなる。

C-9-3) 探索的臨床試験における被験物質の品質確保における課題

探索的臨床試験に含まれるMD臨床試験（早期探索的臨床試験のI型）の場合、薬物の測定は、accelerator mass spectrometry（加速器質量分析法）、positron emission tomography（PET、陽電子放射断層撮影法）あるいはLC/MS/MS法（液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法）などの超高感度薬物測定法を用いる。従って、これらの試験は、従来の薬理学的、毒性学的見地から研究を目的とする臨床試験とは全く手法が異なり、それが故、通常の臨床試験とは異質である。

投与される標識体、もしくは治験原薬は、ヒトに薬効も毒性も生じないようなごく微量である。例えば、accelerator mass spectrometry（加速器質量分析法）を用いたMD臨床試験に用いられる標識体は、 10^{-18} gと、通常では考えられない量であり、一方、positron emission tomography（PET、陽電子放射断層撮影法）MD臨床試験に用いられる標識体の寿命は、長いものでも2時間以内である。それ故、治験原薬で通常求められる品質試験は、困難であり、意味をなさない。このように考えると標識体の品質保証は、標識体の特性に応じた確認試験のみで充分と考えられる。

一方、被験者の安全性確保は、臨床試験の種類、手法に関係なく最優先されるべき事項であり、投与が安全になされると考えられる設備の能力、洗浄度の維持などは、通常の臨床試験と同様に求められる。

C-9-4) 治験薬GMPの3極の現状

日本国内の現行治験薬GMPは、医薬品GMP省令には関係なく、GCP省令の傘の下という特異な法的位置付けとなっている。また、旧医薬品GMP省令（平成17年4月施行以前のGMP省令の意味）との整合から発出された通知であるため、現行の改訂医薬品GMP省令とも不整合の状態となっており、国際調和からも大きく外れている。実務上

での課題（次項に記述）もあり、探索的臨床試験への解釈の適用の要否に拘らず、通常の治験（Phase 1～Phase 3の意味）においても、現行治験薬GMPを適用するのは困難な状況にある。

欧州においては、医薬品対象のEU-GMPを基本原則とした上で、治験薬GMPの具体的な要件が上乘せ特記されている。また、Directive 2001/20/EC（GCP規則）の2004年5月施行に伴い、治験薬製造であっても製造許可と管理が義務付けられ、第三国からの輸入治験薬についてはQualified Personの保証が必要とされている。

米国においては、治験薬であっても原則的には医薬品対象のcGMPがそのまま適用されている。2006年1月に、Phase 1のみの治験薬製造であれば21 CFR 211（cGMPを記した法律）を適用免除としたFederal Registerが発出されたが、反対意見も出たため、現在は通常手順に従って検討中となっている。一方、2006年1月には、Critical Path Initiativeの推進の一環として、企業向けガイダンス「Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies (Final Guidance)」と共に「INDs - Approaches to Complying with CGMP During Phase 1 (Draft Guidance)」が発出されている。後者は先述のFederal Register（Phase 1用治験薬製造に対する21 CFR 211の適用免除）の穴埋め、並びに探索的臨床試験における被験物質の品質確保を意図しているが、まだファイナル版に至っていない。

これら三極の現状から、治験薬の製造管理及び品質管理については、当該治験実施国の“治験薬のGMP”の要件に合わせざるを得ず、企業は2重、3重の基準に対応しているのが現実である。

C-9-5) 現行治験薬GMPに対する企業の実務的な課題

現行治験薬GMPを運用する上で、企業としては以下のような実務的な課題に直面している。比較的問題の大きいと思われる課題から順（改善の必要度の高い順）に列記する。なお、前述のように、現行治験薬GMPは、あくまで通常の治験（Phase 1～Phase 3）のみを対象としているため、MD試験を含む探索的臨床試験については全く想定されていないことを念頭に置いておく必要がある。

- ① 治験段階（Phase 1～Phase 3）に拘らない同一要件の一律的な適用
- ② 日本特有の「治験薬GMP三役（治験薬品質管理者／治験薬製造管理責任者／治験薬品質管理責任者）」の設置の義務付けと治験薬品質管理者による出荷承認
- ③ 日本特有の「治験薬製品標準書」の設定及び固有名称による「SOP（治験薬製造管理基準書／治験薬品質管理基準書／治験薬製造衛生管理基準書）」の設定
- ④ 恒常性を伴わない治験薬製造に対する「バリデーション」の義務付けがある一方で「ベリフィケーション」の概念の欠落

- ⑤ 「変更管理」や「逸脱管理」に対する項目不備による国際不整合
- ⑥ 上位 GCP にあることから来る主語「治験依頼者」に起因する、受託製造業者への認識と運用の徹底不足（なお書きによる読み替えに対する理解の不充分さ）
- ⑦ 局長通知（平成 9 年 3 月 31 日付 薬発第 480 号）と課長通知（平成 9 年 5 月 20 日付 薬監第 70 号）との不自然な関係（品質保証に対する原則が下位通知に記述）
- ⑧ その他、治験薬 GMP の法的位置付けに対する国際不整合
- ⑨ その他、改訂医薬品 GMP 省令との不整合

以上の調査結果をまとめると、現行の「治験薬 GMP」（平成 9 年 3 月 31 日付／薬発第 480 号）においては、以下の問題点があると言える。

- ① 開発段階の全てのフェーズに対して同一の要件が求められている。
 - ・前期治験に対しては、過剰な要求をしており、現実的でない。
 - ・後期治験に対しては、医薬品 GMP への継続としての目的が反映されておらず、不充分なところがある。
- ② 探索的臨床試験を想定した内容になっておらず、現行「治験薬 GMP」をそのまま適用するのは不適切であり、現実に対応不能である。
- ③ 放射性治験薬については、その取り扱いに対する留意事項や施設等、全く言及されておらず、MD 試験への適用ができない。

したがって、現行「治験薬 GMP」の改正も視野に入れて、MD 試験も含めた探索的臨床試験に使用する被験物質の品質保証を検討するにあたって留意すべき事項としては、以下のものがある。

- ① 探索的臨床試験（MD 試験を含む）においても、被験者の保護を最優先して考えるならば、最低限度の品質要件は必要である。
- ② 国際調和を意識した上で、以降の治験（Phase 1～Phase 3）との目的の相違も考慮した、開発段階に応じた柔軟な品質保証が必要である。
- ③ 放射性の検体（被験物質調製に用いる物質を含む）の取り扱いやその施設については、現実的対応が考慮されたものである必要がある。

具体的な通知およびガイダンスを作成する上では、上記の技術的問題点を解決するのみではなく、適切な国際調和をとることが、2重、3重の基準を回避する上で肝要である。

今後の具体的な作業としては、現行「治験薬 GMP」に対応する改正案を作成すると同時に改正「治験薬 GMP」を補完する「探索的治験における被験物質の品質確保」に関する具体的なガイダンス作成をすすめることを推奨する。

C-10) 法規制とその背景にある倫理に係る論点

探索的臨床試験が我が国において新医薬品研究開発のツールとして活用されるためには、前章までに詳述した試験の意義に関する科学的妥当性の議論に加えて、医薬品開発において探索的臨床試験が制度上どのように位置づけられることで社会的利益が最大になるかという議論、さらに、探索的臨床試験を実施する者及びその成果を活用する者に対してどのような制約を課し、又は支援を行うことが適切かという議論を併せて行う必要がある。

薬事法を骨格とする本邦の医薬品関連規制との関係において探索的臨床試験を位置づけようとする場合、まずはかかる試験が薬事法下の治験として扱われることの適切性を新薬開発の効率の観点や倫理的妥当性の観点等から十分に検討する必要があるが、本報告書の前章までにおいて検討したとおり、本研究班においては、現時点では本邦の探索的臨床試験が薬事法の下で定義される治験としての位置づけで実施されることが適当と判断している。

探索的臨床試験が治験という規制上の位置づけで扱われる前提で、さらに、実際のプロトコルを企画・立案し、試験を実施するためには、薬事法及び関連規制（GCP、GMPを含む。）の運用のあり方、及び規制当局としての厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）が試験の実施にどうかかわるかが大きな影響を与える。これらの点について、以下に論点を整理する。

C-10-1) 薬事法に基づく治験届出について

治験として実施される臨床試験については、治験を依頼しようとする者又は自ら治験を実施しようとする者が治験届出を行わなければならない（法第 80 条の 2）。薬事法では、治験は承認申請に用いる「資料の収集を目的とする試験」という試験実施の目的によって定義されており（法第 2 条第 15 項）、治験届出の提出がその目的を明確に意思表示する行為ともなるという現実的側面がある。この状況ではしばしば、「治験だから治験届出を提出する」のか、「治験届出を提出するから治験と見なされる」のかに係る混乱が生じうる。無用の混乱を避けるためには、探索的臨床試験の結果や得られる情報が新薬等の承認の判断に何らかの形で必要であり、そのような試験が実施された場合にはそれらの提出を望むという明確な意思表示を規制当局の側があらかじめ行う必要がある。重要なのは、探索的臨床試験の導入を図る段階で、「あらかじめ」規制当局が明確な意思表示を行うことである。

ただし、個々の探索的臨床試験について承認申請における取扱いや基準の適用の厳格さを具体的にどのレベルに設定するかは、前章までで検討した探索的臨床試験の科学的な価値等に基づいて、ある程度の柔軟さが求められるのは当然である。

新しい有効成分について初めて提出される治験届出は、いわゆる 30 日調査の対象となる（法第 80 条の 2 第 3 項）。MD 試験等において複数の成分を同時に投与するいわゆる cassette dosing が行われる場合に、それらの治験届出の届出回数をどう考えるか、30 日調査を含む総合機構の対応・調査をどうするかについては、従来型の治験での治験届出の管理の方法等との整合性を保ちつつ、文書提出の不必要な重複を避けることができるような取扱い（手続き上のルール）をあらかじめ示しておくべきである。また、検討が行われた成分の開発の中止・中断に係る届出等のルールも明示すべきである。

実際に提出された治験届出の調査がどのガイドライン等に基づいて行われるのかも、あらかじめ明確にされておくべき点である。特に探索的臨床試験については、その実施の前提となる毒性試験等に係る ICH ガイドライン（M3）について平成 19 年 3 月現在、国際的に検討が進められていることもあり、かかる検討の進行状況との整合性を保ちつつ、治験届出の調査や新薬の承認審査が進められる必要がある。

C-10-2) 探索的臨床試験に実施に係る規制について（GCP、GMP 等）

2-5-X-1. で述べたとおり、探索的臨床試験の法的な扱いと治験届出の関係に混乱を生じぬよう、規制当局が探索的臨床試験の価値をどう評価しているのかについての明確な意思表示をあらかじめ試験を計画・実施する者（すなわち治験依頼者、自ら治験を行おうとする者）に対して行う必要があるが、薬事法の諸規定や通知・ガイドラインを実務的にどのように適用するかは、対象とする試験の特徴（試験の目的、規模、期間、被験者のリスク、既存の情報の量等）に応じてある程度の柔軟性が求められる。

臨床試験の実施の詳細な手続き的基準である GCP（GCP 省令及び関連諸通知の体系）が、本邦での治験の実施に適用される直接的なルールである。臨床試験の科学性・倫理性を保証するための国際共通ルールが GCP であることを考えれば、探索的臨床試験が GCP の骨格をなす諸規定（例えば実施計画書の作成、文書によるインフォームドコンセント等）に基づいて実施される

ことは必須である。しかし GCP の具体的な規定の中には、試験の特徴に応じて実質的な適用のレベルを考慮すべきものがいくつか存在する。例えば、試験に先立って作成すべき治験薬概要書に盛り込むべき情報の質・量、規制当局への安全性に係る報告の種類・範囲、総括報告書の質・量、試験に係る記録の保管等については、一般的な第 2 相・第 3 相臨床試験等に対する規定の適用レベルを探索的臨床試験にそのまま用いることが適切ではない状況が生じるであろうことは容易に予想される。本邦で実施が予想される探索的臨床試験の具体的な流れを踏まえて、GCP に係る規定をどのように適用するかの考え方をあらかじめ規制当局は示しておく必要がある。同様に、新薬の承認申請後に行われる GCP 実地調査や書面による適合性調査の実施に係る方針をあらかじめ示しておくことも重要である。

なお、現在 GCP 省令に直接の根拠を有する治験薬 GMP の今後の望ましいあり方（薬事法における位置づけ等を含む。）、及びその適用の考え方については C-9) を参照のこと。

C-10-3) 治験審査委員会・倫理委員会での審議について

治験審査委員会・倫理委員会（以下「治験審査委員会等」）の委員は、本邦において新しく導入される探索的臨床試験を審査するに際しては、当然のことながら、試験の目的や方法等において従来型の臨床試験とは場合によって異なる試験計画であることを十分に理解した上で実施の妥当性に係る審議を行う必要がある。前章までに詳述したとおり、探索的臨床試験における被験者の安全性に係るリスクは、一般的に、従来型の第 1 相試験を下回ると考えられる。一般論は一般論としても、治験審査委員会の委員が個々の試験の審査において、かかる一般論を軽々に適用して先入観のもとに審査を行うことがあってはならないのは当然である。個々の試験における被験者のリスク・ベネフィットについては、試験の目的・特徴を具体的に考慮しつつ、適切な科学的評価を踏まえて、個別具体的に審議されるべきである。

上のような審議を保証するための委員会の委員要件や構成要件（例えば探索的臨床試験の科学的方法論を熟知した専門家の委員としての参加を明示的に義務付ける等）として、一般的な治験を想定した既存の GCP の規定をそのまま適用することが適切かどうかは検討の必要がある。また、C-10-6) の利益相反の論点と関連して、探索的臨床試験を審査する治験審査委員会等及