

び実施施設が臨床研究の世界においてあまりに特殊な位置づけに置かれることがないように、治験審査委員会等及び施設に係る情報公開のあり方についても一般的な治験審査委員会等との対比で適切なレベルを考える必要がある。

また、試験におけるインフォームドコンセントのあり方についても探索的臨床試験の特性を踏まえての審議が求められる。

C-10-4) 被験者の選択等について

上の治験審査委員会等における審議において、探索的臨床試験における被験者の適格性については十分な注意が払われるべきである。従来型の第1相試験における健康人ボランティアの現在の参加状況を念頭において、かかる健康人ボランティアが被験者として治験に参加する際の倫理的・実務的配慮は当然探索的臨床試験においても払われるべきである。

探索的臨床試験が今後本邦でどのような形で（スポンサーのあり方等）行われるかによっては、試験の文脈において社会的に弱い立場にある者 vulnerable subjects（例えば製薬企業社員、研究者等）への配慮が特に必要となることもありうる。また従来型の第1相試験とは異なるリスク上の前提で試験が実施されることから、併せて、試験デザイン上の制約のレベル（例えば試験に伴う薬剤の服用の禁止、特定の行動の禁止等）をどの程度に設定するかについては、それらが試験の目的や方法に照らして過小にも過重にもならぬよう、配慮をする必要がある。

C-10-5) インフォームドコンセントについて

一般的な臨床試験（従来型の第1相試験、第2相・第3相試験等）におけるインフォームドコンセントの要件が探索的臨床試験においても適用されるべきであることは当然だが、探索的臨床試験においてはそれに加えていくつか注意すべき点があると考えられる。何よりも、被験者となる者が試験への協力・参加を各々の自由意思に基づき決定する前提として、高度に専門的な試験の内容が一般人に理解できる言葉でわかりやすく伝えられるための、やや特殊な配慮が必要となる。試験の内容がどのように被験者に伝わるかは、被験者にとって予想される利益と危険がどのように認識されるかと直接に関係する。

特に、MD試験等で想定されるきわめて可能性の低い危険等をどのように被験者となる者に説明するかは難しいところがある。近年議論されているヒトの不確実性認識の特性（例えば、き

わめて確率的に低い危険をヒトは過大評価 overestimate してしまうこと等）を踏まえて、具体的な試験の文脈を念頭においたモデル文書を作成する等により、社会的な合意を得られるようなインフォームドコンセントのあり方を目指していく必要がある。

放射性同位元素を用いた試験におけるインフォームドコンセントについても同様に、日本人の被験者のリスク認識や放射性同位元素に対する好み（嫌悪感）に適切に向き合ったものであるべきである。（放射性同位元素を用いる試験に係る制度的・技術的論点についてはC-7)参照。）

C-10-6) 利益相反に係る論点について

臨床研究・試験における利益相反に係る一般的な論点はすべて、探索的臨床試験についても論点となりうる。製薬企業が治験依頼者（スポンサー）となる場合には、スポンサーと研究者の関係を規定する諸要素が、通常の臨床試験と同様に探索的臨床試験においても、被験者のリスク・ベネフィットや研究結果そのものに影響を与えうることは明らかである。研究成果から得られる利益（論文発表等に係る利益を含む。）の配分に係る公平性の議論も、通常の臨床試験と同様にあらかじめ行っておく必要がある。

治験審査委員会等と研究者の関係については、探索的臨床試験が実施される施設が（当面は）きわめて限定的な数の施設において実施されることになるのであれば、通常の第1相試験と同様（あるいはそれ以上）の注意が必要と考えられる。すなわち、C-10-3)に示したとおり、これらの委員会の委員が放射性同位元素を用いたMD試験等の専門的な方法論や研究開発状況を熟知していなければならないのは当然であるが、そのような高い要求があることによって委員がごく限られた背景（学問的背景に加えて信条・倫理的背景を含む。）の者に集中し、あるいは委員や研究者の判断が一般人からは不透明なわかり難いものになってしまう可能性はある。

前章までの研究開発の効率に係る有用性の主張が公平に行われていることを保証するためにも、現時点においては、こうした利益相反に係る論点には十分な配慮を払う必要がある。

D. 結論

- 1) 化学物質等の毒性情報の中には 0.02mg/kg 以下で毒性を現すものがあるが、それらの報告には信頼できないものが多い。これは RTECS などのデータベースでは、通常、毒性の現れた最も低いデータを採用することに

よる。

- 2) 経口投与での致死量がMD試験の用量の約100倍である0.2mg/kg以下の物質は少ない。特に、2μg/kg以下はTCDDおよびBotulinum toxinのみであった。2-20μg/kgはAbrin toxinとSaxitoxin, Tetrodotoxinのみであった。20-200μg/kgはAmanitin、Dinophysistoxin、Okadaic acid、Methylphenidate、Digoxin、及びDigitoxinのみであった。これらの多くは、詳細な症状観察を含む、通常の単回投与毒性試験あるいは安全性薬理試験で検出できる。
- 3) 経口投与での致死量の種差は100倍以上のものもあり、動物実験では2mg/kgまでの投与が必要である。
- 4) 多くの場合、薬理活性の1/100という用量の設定で重篤な副作用は回避できると思われるが、まれに、動物実験が意味をなさないほど種差が大きく、ヒトで毒性が強く現れる物質もある。それらは化学構造や薬理作用、毒性学的学識を基にした考察で判断する必要がある。
- 5) 静脈内投与などの非経口投与ではトキシン類で見られるように2μg/kg以下で毒性を現す物が多く存在する。しかし、経口投与の結果と比べ、吸収過程が無い場合、非経口投与での毒性発現用量の種差は少なく、ヒトへの予測性はより高いことから、静脈内投与での試験も合わせて実施することにより、また、これらの多くはタンパク質のものであり、このような物をMD試験の対象物質からはずしておくことにより、思わぬ毒性がヒトで現れることについての懸念を無視できる程度にすることができると思われる。
- 6) 現在までに得られた情報では、MD試験の実施のためには拡大型の単回投与毒性試験は必要とは思われない。通常の単回投与毒性試験で十分であると思われる。しかし、肝・腎・血液毒性については、通常の単回投与毒性試験では見逃す可能性があることから、このような毒性が危惧される場合には、血液像や血液生化学、尿中酵素の変化を捉えるように測定項目を追加した単回投与試験を計画することが望ましい。
- 7) 準薬効用量(Ⅱ型)、或いは薬効用量(Ⅲ型)での探索型臨床試験の実施に必要な毒性試験の範囲については、十分な検討が行われていない。今後、Ⅱ型探索型臨床試験では2種の動物での単回投与試験から10倍の安全域をとった暴露レベルまで、また、Ⅲ型については、2種の動物での反復投与毒性試験で得られたNOELの1/2までの暴露まで実施しても良いとの欧米の考えを元に更に検討する予定である。
- 8) 毒性試験の結果や事前に得られた情報から、探索的臨床試験段階での毒性が懸念が生じ

た場合は従来のICH-M3の基準、或いは更に追加の毒性試験を行い、毒性プロフィールを明らかにしておく必要がある。

- 9) RI標識化合物(主に14C)を用いる探索臨床試験においては、その法的な取扱いにおいて、障防法、医療法、薬事法が複雑に絡み合っており、極めて煩雑な解釈が必要である。薬事法上の放射性医薬品の定義に治験に用いられるRI標識化合物も含むようにすることが望ましい。
- 10) RI標識化合物を用いた探索的臨床試験実施のためには、被験者の放射線に対する内部暴露レベルとその安全性を適正に評価するため、専門家による審査を受けるべきである。
- 11) 本分担研究では治験薬品質保証の原則の確認を行い、それら原則の治験段階への適用を考察した。その上で、わが国における「治験薬GMP通知」、諸外国の治験薬規制の問題点、探索的治験および通常の治験を行う上での企業からの課題に関する調査を行った。この結果、探索的臨床試験における品質保証の方針を決め、推進して行く上では、①治験薬品質保証のあるべき姿・原則に沿った、国際調和のとれた「治験薬GMP」通知が必要であることと、②それを補完する「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が必要であると結論した。
- 12) 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。
- 13) 探索的臨床試験を審査する治験審査委員会・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、個別具体的に審議すべきである。一般的に安全であるとの先入観にとらわれてはならない。
- 14) 上記委員会の構成は専門的な方法論を熟知している者を含むようにするとともに、利益相反の問題が起こらないようにする必要がある。

E. 引用文献

- 1) DeGeorge (2004) The The PhRMA PhRMA Proposal for support of Proposal for support of Exploratory Clinical Studies: Revisiting Exploratory Clinical Studies: Revisiting and Revising the Screening IND in SESSION IV, Exploratory Clinical Studies for Improved Compound Selection Chair: Joseph DeGeorge, Toxicology Forum Winter Meeting (2004.7.20)
- 2) Fagerland JA, Frank R, Fritschel B, Galloway S, Harpur E, Humfrey CD, Jacks AS, Jagota N, Mackinnon J, Mohan G, Ness DK, O'Donovan MR, Smith MD, Vudathala G, Yotti L. (2006) A rationale for determining,

- testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Regul Toxicol Pharmacol. 44, 198-211.
- 3) FDA: Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, US Department of Health and Human Services, FDA, CDER; Jul. 21(2005)
- 4) Lappin G, Kuhnz W, Jochemsen R, Kneer J, Chaudhary A, Oosterhuis B, Jan Drijfhout W, Rowland M, and Garner RC. (2006) Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose: experience with 5 drugs. Clin Pharmacol Ther 80, 203-14.
- 5) Monro A, Mehta D (1996) Are single-dose toxicology studies in animals adequate to support single doses of a new drug in humans? Clin Pharmacol Ther. 59, 258-264.
- 6) Munro et al (1996) Correlation of structural class with no-observed -effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. Food and Chem. Toxicol. 34, 829-867.
- 7) Ohno, Y., Kaneko, T., Inoue, T., Morikawa, Y., Yoshida, T., Fujii, A., Masuda, M., Ohno, T., Hayashi, M., Momma, J., Uchiyama, T., Chiba, K., Ikeda, N., Imanishi, Y., Itagaki, H., Kakishima, H., Kasai, Y., Kurishita, A., Kojima, H., Matsukawa, K., Nakamura, T., Ohkoshi, K., Okumura, H., Saijo, K., Sakamoto, K., Suzuki, T., Takano, K., Tatsumi, H., Tani, N., Usami, M., Watanabe, R. (1999) Inter-laboratory validation of the in vitro eye irritation tests for cosmetic ingredients 1) Overview of the validation study and Draize scores for the evaluation of the tests. Toxicology in Vitro, 13, 73-98.
- 8) Sakai, T., Takahashi, M., Mitsumori, K., Yasuhara, K., Kawashima, K., Mayahara, H. and Ohno, Y. (2000) Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated dose toxicity studies in rats. J. Toxicol. Sci. 25, special issue, 1-21
- 9) Waddell WJ. (2002) Thresholds of carcinogenicity of flavors. Toxicol Sci. 68, 275-279.
- 10) Waddell WJ. (2003) Threshold for carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine for esophageal tumors in rats. Food Chem Toxicol. 41, 739-741.
- 11) Waddell WJ, Fukushima S, Williams GM. (2006) Concordance of thresholds for carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine. Arch Toxicol. 80, 305-309.
- 12) 大野泰雄ら(2007)マイクロドージング試験の毒性学的根拠について. MD 臨床試験 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて 杉山雄一、栗原千絵子編、p11-22 じほう
- 13) 馬屋原宏(2007) EU型MD臨床試験と米国探索的IND:ハーモナイゼーションへの課題. 同上, p23-44.
- F. 添付資料
- 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)
- 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
- 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 (2005.12)
- 4) 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)
- 5) 大野泰雄: 第1回探索型臨床試験研究班会議 配布資料
- 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)
- 7) 井上登美夫: わ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
- 8) 早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス (案)
- 9) Graham Lappin et al (2006) Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose: experience with 5 drugs. (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薬剤での経験). Clinical Pharmacology & Therapeutics. 80, 203-215. 和訳
- 10) Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (2006) Note for guidance on the clinical administration of radiopharmaceuticals and use of sealed radioactive sources. (2006.6) 和訳 (英国放射性物質管理諮問委員会. 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. 2006年3月)

34(3) 印刷中。(なお、本論文は、本報告書に添付した、有限責任中間法人医薬品開発支援機構による、本論文の副題と同じタイトルの報告書を一部修正の上学術論文として公表するものである。)

G. 健康危険情報

特になし。

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 杉山雄一、栗原千絵子、馬屋原宏、須原哲也、池田敏彦、伊藤勝彦、矢野恒夫、三浦慎一、西村伸太郎、大塚峯三、小野俊介、大野泰雄(2006) マイクロドーズ臨床試験の実施基盤—指針作成への提言—, 臨床評価 33, 649-677.
- 2) 大野泰雄ら(2007) マイクロドージング試験の毒性学的根拠について. マイクロドーズ臨床試験 理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて—杉山雄一、栗原千絵子編、p11-22 じほう

以下は研究協力者の関連業績

- 1) 杉山雄一、栗原千絵子、矢野恒夫、馬屋原 宏、残華淳彦、熊谷雄治、西村伸太郎、伊藤勝彦、谷内一彦、加藤基浩、井上登美夫、鈴木和年、須原哲也、池田敏彦(マイクロドーズ・探索臨床試験研究会有志). マイクロドーズ臨床試験の実施基盤・第2報：指針作成の提言と論点提示. In: 杉山雄一、栗原千絵子編著. マイクロドーズ臨床試験:理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて—. じほう, 2007; 315-339.
- 2) 杉山雄一ら. マイクロドーズ臨床試験の実施基盤・第3報：—早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス(案)—. 臨床評価 2007;

2. 学会発表

- 1) 大野泰雄、マイクロドーズ試験の安全性：試験に必要な安全性試験の範囲について. 第46回日本核医学会学術総会シンポジウム 鹿児島(2006.11.11)
- 2) 大野泰雄、マイクロドーズ試験の国内外の動向. 平成18年度がん研究助成金 がん診療における分子イメージングの臨床応用に関する研究. 国立がんセンター(2007.1.12)
- 3) 大野泰雄、ICH-M3の現状と展望” ICH-M3: 臨床試験実施との関係における非臨床試験実施タイミングに関するガイダンス”. APDD キックオフシンポジウム 東京(2007.2.16)
- 4) 大野泰雄、マイクロドーズ試験に必要な安全性試験について. 第127回日本薬学会 レギュラトリーサイエンス部会シンポジウム「臨床試験実施に必要な非臨床試験のハーモナイゼーションにむけて」 富山(2007.3.30)

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1：探索的臨床試験の分類とそれを実施するために必要な最少の毒性試験の範囲についてのFDAあるいは欧米の動向

探索的臨床試験の形	毒性試験/安全性薬理試験の範囲	毒性試験での用量レベルと評価指標
開発候補物質		
I型探索的臨床試験（マイクロドーズでの単回投与試験）*	適切な動物種を用いた臨床投与経路での拡大急性毒性試験。（in vitro の代謝データで適切と判断されるならば、通常、げっ歯類）	NOAEL（Allometricで100倍以上の安全域をとる）。用量は100 μ g以下でかつ薬効用量の1/100を超えない。
II型探索的臨床試験（臨床用量以下での臨床試験、薬効発現機構(MOA)に相当する臨床試験）	臨床での開始用量と用量漸増スキーム設定のための代替法、修飾毒性試験、薬理試験、遺伝毒性試験、及び単回投与毒性試験*（例えば、臨床薬力学的指標を発現させるための用量戦略に基づき、2種の動物を用いた短期の毒性試験や修飾毒性試験或いは安全性試験が、状況によっては、候補薬物の臨床での安全な開始用量決定に役立つ。また、状況によっては、臨床開発候補物質を用いた化学的な証拠に基づき最も適切な動物種が確立されたならば、その1種の動物種で良い。しかし、血液学および組織病理学的に適切な指標が含まれているべきである。）	ヒトでの最高暴露レベル(Cmax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。
III型探索的臨床試験（臨床用量での単回投与試験）	1種目の動物で2週間の反復投与毒性試験（in vitro の代謝データで良いとされるならば、通常、げっ歯類）	NOAEL（allometricで4倍以上の安全域、AUCで2倍以上の安全域を確保する）。毒性プロファイル必要
	2種目の動物でのTK、組織病理、臨床薬理データを伴う単回投与毒性試験。用量は1番目の種でNOAEL相当の用量（最初の動物がげっ歯類の場合は、通常、非げっ歯類を用いる）	最初の種の感度が十分であることを確認
	遺伝毒性試験（in vitro 復帰突然変異、in vitro 又は in vivo の染色体異常試験）	陽性又は陰性
	安全性薬理試験（コアバッテリー）	生命維持に肝要な機能
III型探索的臨床試験（臨床用量での7日間までの反復投与試験）	1種目の動物で2週間の反復投与毒性試験（in vitro の代謝データで良いとされるならば、通常、げっ歯類）	NOAEL（allometricで4倍以上の安全域、AUCで2倍以上の安全域を確認）。毒性プロファイル必要
	2種目の動物種で7日間の反復投与毒性試験。用量は1番目の種でNOAEL相当の用量（最初の動物がげっ歯類の場合は、通常、非げっ歯類を用いる）	
	遺伝毒性試験（in vitro 復帰突然変異、in vivo 又は in vivo の染色体異常試験）	陽性又は陰性
	安全性薬理試験（コアバッテリー）	生命維持に肝要な機能

表2：単回経口投与による致死量(LD)が2mg/kg以下の物

物質名		動物種	致死量 LD (mg/kg)	参考資料 データベース
Botulinum toxin	LD50		0.00001	②
MCD peptide [#]	LD50	Rat	0.000647	④
TCDD	LD50*		0.001	②
Abrin A toxin	LDLo	Human	0.007	③
Abrin C toxin	LDLo	Human	0.007	③
Saxitoxin	LDLo	Human	0.010	⑥
Tetrodotoxin	LDLo	Human	0.010	⑥
Amanitin	eLD	Human	0.10	⑥
Dinophysistoxin-1 [#]	LD	Mouse	0.16	④
Digitoxin	LDLo	Cat	0.18	RTECS①
Digoxin	eLD	Human	0.20	⑤
Okadaic acid [#]	LD	Mouse	0.2	④
Neosaxitoxin [#]	LD50	Rat	0.21	⑥
Lectin, from Ricinus communis agglutinin RCA120	LDLo	Man	0.30	③
Lectin, from Ricinus communis agglutinin RCA60	LDLo	Man	0.30	③
Lectin, from Ricinus communis, Ricin, A chain	LDLo	Man	0.30	③
Phosphorus (White)	LDLo	Infant	0.30	⑥
Scilliroside	LD50	Mouse	0.35	⑥
Veratrum alkaroid [#]	LD	Human	0.40	⑤⑥
Cantharidin	LDLo	Human	0.43	③RTECS
Potassium antimony tartrate trihydrate	TDLo	Human	0.4286	RTECS
Fluoroacetic acid	LD50	Guinea-pig	0.468	RTECS
Methadone HCl	LDLo	Child	0.50	③
4-Aminopyridine	LDLo	Human	0.59	③MEDITEXT
Nicotin	LD	Human	0.60	⑤
Diethyl 4-nitrophenyl phosphate	LD50	Mouse	0.76	RTECS
Aconitine	LD50	Mouse	1.0	③RTECS
Atropin sulfate	eLD	infant	1.0	⑤⑥
Norephedrine HCl [#]	LD	infant	1.0	⑤
(+/-)-Warfarin	LD50	Pig	1.0	RTECS
Tris(2-chloroethyl)amine HCl	LD50	Mouse	1.1	③
Anisatin [#]	LD	Dog	cal. 2-2	⑥
Aldrin	LDLo	infant	1.3	⑥RTECS
Endrin	LD50	Mouse	1.4	RTECS
Alphaprodine HCl	LDLo	Human	1.4	③
Arsenic (III) oxide	LDLo	Human	1.4	③RTECS
Dipyridamole	LDLo	Man	1.4	③
Chromomycin A3	LD50	Mouse	1.4	③RTECS
Daifacinon [#]	LD50	Rat	1.5	⑥
Diphenoxylate HCl	LDLo	Child	1.5	③
Busulfan	LD50	Rat	1.9	③
Mesaconitine [#]	LD50	Mouse	1.9	④⑥RTECS
Cycloheximide, (+)-	LD50	Rat	2.0	③RTECS
Dimethylethanolamine, N-N-	LD50	Rat	2.0	③
Fluoroacetamide	LDLo	Human	2.0	③

Methanesulfonyl fluoride	LD50	Rat	2.0	③RTECS
Sodium metaarsenite	LD50	Child	2.0	③

LD50*:経口投与か否か明確に記載されていなかったもの。

#: ヒトのデータ或いはデータが足りずLDの種差を検討できなかったもの。

①: Merck Index

②: Casarett & Douls 5th ed. P14

③: Sigma & Aldrich, Library of Chemical safety data, 2nd ed.

④: 中毒百科 内藤裕著

⑤: 急性中毒情報ファイル第3版

⑥: 急性中毒処理の手引き

表3：経口投与での致死量の種差

	ヒト#1 LDLo	マウス#2 LD50 max	ラット#2 LD50 max	イヌ#2 LD50 max	動物 /ヒト#3	註
Abrin A toxin	0.007	6638			948286	
Aconitine	28	1			0.04	
Aldrin	1.25*	18	38	65	52.0	*Child, TDLo (human)=14mg/ kg
Alphaprodine HCl	1.4	68	90		64	
Aminopyridine	0.59	658	1050	3700	6271	
Antimony potassium tartrate trihydrate	1.857	600	115		323	
Arsenic (III) oxide	1.429	20	40	10*	28	*: LDLo
Atropine	1	548			548	
Barium carbonate	11		418		38.0	
Botulinum toxin A	2.14	81.4	96		44.9	units/kg
Busulfan	4	110	15*		27.5	*LDLo
Cantharidin	0.428	1		60	140	
Chlordane	29		283		9.8	
Colchicine	0.086	5.886	2.5		68	
diethyl p-nitrophenyl phosphate	14	0.76	1.8	0.76	0.1	
Digitoxin	0.071	14*	56	0.3	789	*: sc
Digoxin	0.2			0.3	1.5	
Diphenoxylate	1.515	337	221		222	
Dipyridamole#4	1.429	2150	8400	400	5878	
Emetine	2.941	12	12		4.1	
Endrin	171	8	3	1.37	0.0	
Fluoroacetamide	2		5.75		2.9	
fluoroacetic acid	0.714	7	4.68		9.8	
Methadone HCl	0.5	70	95	26*	190	*: iv LDLo
nicotin	0.6	24	50		83.3	
Phosphorus (White)	22			2*	0.1	LDLo
Saxitoxin	0.01	0.263	0.192	0.181	26.3	
Scilliroside	100	13	1.1	300	3.0	
Sodium metaarsenite	2		41		21	
Tetrodotoxin	0.01	0.334			33.4	
Thallium(1) sulfate	2.166	35	16	16	16	
Warfarin	6.667*	323	1.6	3	48	*: TDLo

#1: ヒトでの LDLo は調査したデータの中で最も低かった最低致死量。

#2: 動物での LD50 max は調査したデータの中で最も大きい 50%致死量を示した。

#3: ヒト LDLo で実験動物の中で最も大きい LD50 max 値を割った値。

#4: ヒトでの LDLo はヒト常用量 25-100mg/回より低い。

これらのデータは表 2 に示した資料から得られたものである。

表4：トキシン類の毒性発現用量

トキシン名	動物	毒性指標*	投与経路**	LD (μ g/kg)
Tetanus toxin	Mouse	LDLo	iv	0.000028
Tetanus toxin	Mouse	LDLo	ip	0.000100
Clostridium tetani toxin	Mouse	LD50	sc	0.00010
Tetanus toxin	Mouse	LD50	iv	0.0010
Vero toxin VT2	Mouse	LD50	-	0.001
Clostridium tetani toxin type BE	Mouse	LD50	sc	0.002
Tetanus toxin	Mouse	LD50	sc	0.003
Shiga toxin 2	妊娠 Mouse	TDLo	iv	0.003
Clostridium tetani toxin type S	Mouse	LD50	sc	0.004
Shiga toxin 2	Rat	TDLo	iv	0.010
Diphtheria toxin	Mouse	LD50	iv	0.010
Shiga toxin 2	Rat	LD	iv	0.020
Vero toxin VT2vp1	Mouse	LD50	-	0.022
Shiga toxin 2	Mouse	LD50	iv	0.025
Vero toxin VT2vh	Mouse	LD50	-	0.027
Vero toxin VT1	Mouse	LD50	-	0.030
Shiga toxin 1	Rat	TDLo	iv	0.040
Clostridium sordellii toxin	Mouse	LD50	iv	0.050
Vero toxin VT2vp2	Mouse	LD50	-	0.055
Batrachotoxin	Mouse	LD50	iv	0.100
Epsilon-Toxins	Mouse	LD50	iv	0.100
Shiga toxin 1	Rat	LD	iv	0.100
Diphtheria toxin	Mouse	LDLo	ip	0.100
Crotalus toxin	Mouse	LDLo	ip	0.200
Toxin A, Clostridium difficile	Mouse	TDLo	po	0.240
Clostridium difficile toxin B	Mouse	TDLo	po	0.240
Diphtheria toxin	Guinea Pig	LDLo	-	0.240
Diphtheria toxin	Mouse	LD50	ip	0.300
Diphtheria toxin	Mouse	LD50	sc	0.300
Clostridium sordellii toxin	Mouse	LD50	sc	0.300
Diphtheria toxin	Child	LDLo	Parenteral	0.488
Tityus serrulatus scorpion venom fraction F	Mouse	TDLo	iv	0.600
Modeccin	Mouse	LD50	-	1.25
Modeccin	Rat	LD50	ip	1.30
Batrachotoxin	Mouse	LD50	Ip/sc	2.00
Gymnodinium breve toxin	Mouse	LD50	sc	2.00
Batrachotoxin***	Mouse	LD50	sc	2.00
Tityus serrulatus scorpion venom fraction F	Rat	LDLo	Parenteral	2.40
Clostridium difficile toxin B	Mouse	LD	sc	5.00
Diphtheria toxin	Hamster	LD50	ip	6.50
Androctonus australis hector neurotoxin II	Mouse	LDLo	sc	9.00
Androctonus australis hector neurotoxin II	Mouse	LD50	sc	9.00
Alpha-Toxin (Naja nigricollis)	Mouse	LDLo	iv	9.00
CN Toxin 2	Mouse	LDLo	sc	9.75

Toxin, aphanizomenon flos-aquae (algae)	Mouse	LD50	ip	10.0
Androctonus australis toxin	Mouse	LD50	iv	10.0
Atelopus zeteki toxin	Mouse	LD50	ip	11.0
Diphtheria toxin	Hamster	TDL _o	ip	11.0
Conotoxins	Mouse	LD50	ip	12.0
Toxin GTX (sub 2)	Mouse	LD50	ip	12.0
Clostridium difficile toxin	Mouse	LD50	ip	13.0
Androctonus australis hector neurotoxin I	Mouse	LD50	sc	17.0
Androctonus australis hector neurotoxin I	Mouse	LDL _o	sc	19.0
Conotoxins	Mouse	LD50	-	20.0
Toxin Aah III	Mouse	LDL _o	sc	21.0
Toxin Aah III	Mouse	LD50	sc	24.0
Toxin BE 4 (Microcystis aeruginosa)	Mouse	LD50	ip	25.0
Staphylococcal enterotoxin B	Monkey	LDL _o	iv	25.0
Pasteurella pestis toxin B	Mouse	LD50	ip	32.0
Stomolophus meleagris toxin	Mouse	LD50	iv	32.0
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	LD50	ip	32.5
Pasteurella pestis toxin A	Mouse	LD50	ip	40.0
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	LDL _o	ip	43.0
Gymnodimine	Mouse	TDL _o	ip	44.5
Plotosus lineatus toxin I	Mouse	LD50	iv	49.0
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Rat	LD50	ip	50.0
Radianthus macrodactylus	Mouse	LD50	ip	50.0
Amanita phalloides toxin	Rat	LD50	iv	50.0
Dendroaspis polylepis polylepis Toxin E1	Mouse	LD50	ip	60.0
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	TDL _o	ip	64.0
Yersinia pestis toxin B	Mouse	LD50	ip	72.0
Naja naja atra neurotoxin	Mouse	LD50	ip	74.0
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	TDL _o	ip	75.0
Toxin Pa A	Mouse	LD50	iv	76.0
Naja naja atra neurotoxin	Mouse	LD50	im	91.0
Naja naja atra neurotoxin	Mouse	LD50	sc	91.0
Atergatis floridus toxin	Mouse	LD50	ip	95.0
Yersinia pestis toxin A	mouse	LD50	ip	100
Toxin 4, Naja naja naja	Mouse	LDL _o	iv	100
Toxin 3, Naja naja naja	Mouse	LDL _o	iv	100
Zearalenone	Rat	TDL _o	sc	100
Physalia physalis toxin	Rat	LD50	iv	100
Gymnodimine	Mouse	LDL _o	ip	100
Clostridium oedematiens type A toxin	Mouse	LD50	im	100
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Rat	LDL _o	ip	106
CM-14 toxin	Mouse	LD50	sc	120
Toxin BE 4 (Microcystis aeruginosa)	rat	LD50	ip	122

Toxin Aah IV (Androctonus australis hector)	Mouse	LD50	sc	123
Amanita phalloides toxin	Mouse	LD50	iv	123
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	LD50	ip	127
Venom, snake, Acanthophis antarcticus B	Mouse	LD50	im	130
Heloderma horridum horridum toxin	Mouse	LD50	iv	135
Gymnodinium breve toxin	Mouse	LD50	iv	145
Agkistrodon halys pallas toxin	Mouse	LD50	ip	150
Toxin III (Crotalus)	Mouse	LD50	ip	150
Chironex fleckeri toxin	Mouse	LDLo	Parenteral	167
Tityus serrulatus toxin I	Mouse	LD50	sc	175
Staphylococcal enterotoxin B	Mouse	LDLo	ip	200
Anabaena flos-aquae toxin	Mouse	LD50	ip	200

*: LD50: 50% lethal dose, LDLo: Lowest reported lethal dose, TDLo: Lowest reported toxic dose

**：投与経路が不明なものは” - “で示した。

***: M e r k I n d e x。これ以外は RTECS から引用した。

表5：トキシン類による現れる毒性徴候

トキシン名	動物	毒性徴候
Shiga toxin 2	Mouse	Effects on Fertility - Post-implantation mortality (e.g., dead and or resorbed implants per total number of implants)
Shiga toxin 2	Rat	Changes in renal tubules (including acute renal failure, acute tubular necrosis). Urine volume increased. Weight loss or decreased weight gain
Shiga toxin 1	Rat	Urine volume increased. Renal function tests depressed. Changes in fluid intake. Weight loss or decreased weight gain
Toxin A, Clostridium difficile	Mouse	Gastrointestinal hypermotility. diarrhea
Clostridium difficile toxin B	Mouse	Gastrointestinal hypermotility. diarrhea
Diphtheria toxin	Child	Respiratory consolidation. Changes in tubules (including acute renal failure, acute tubular necrosis). Skin corrosive
Tityus serrulatus scorpion venom fraction F	Mouse	Brain and Coverings - Recordings from specific areas of CNS. Brain and Coverings - Other degenerative changes. Behavioral - Convulsions or effect on seizure threshold
Tityus serrulatus scorpion venom fraction F	Rat	Changes in surface EEG. Somnolence (general depressed activity). Convulsions or effect on seizure threshold
Diphtheria toxin	Hamster	Behavioral - Convulsions or effect on seizure threshold, Change in motor activity (specific assay)
Dendroaspis polylepsis polylepsis Toxin I	Mouse	Convulsions or effect on seizure threshold. Ataxia. Arrhythmias (including changes in conduction)
Toxin, aphanizomenon flos-aquae (algae)	Mouse	Dyspnea
Conotoxins	Mouse	Dyspnea has been reported, but respiratory depression is usually absent (Halstead, 1980) Buckley & Proges, 1956). Death in experimental animals due to alpha conotoxins is due to respiratory muscle paralysis (Marshall & Harvey, 1990). Doses of 20 to 80 micrograms per kilogram produced neuromuscular blockage in cats (Marshall & Harvey, 1990).
Staphylococcal enterotoxin B	Monkey	Nausea or vomiting. Hypoglycemia. Hyperglycemia
Toxin BE 4 (Microcystis aeruginosa)	Mouse	Change in clotting factors
Toxin from the sea anemone Bunodosoma granulifera	Rat	Tremor, Convulsions or effect on seizure threshold
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	Somnolence (general depressed activity)

Toxin, blue green alga, <i>Microcystis aeruginosa</i>	Mouse	Changes in liver weight. Changes in serum composition (e.g., TP, bilirubin, cholesterol). Biochemical changes in multiple enzyme effects
Gymnodimine	Mouse	Flaccid paralysis without anesthesia (usually neuromuscular blockage)
<i>Amanita phalloides</i> toxin	Rat	Hemolysis with or without anemia
Toxin, blue green alga, <i>Microcystis aeruginosa</i>	Rat	Hepatitis (hepatocellular necrosis), zonal. Changes in renal tubules (including acute renal failure, acute tubular necrosis)
HT-2 toxin	Rat	Convulsions or effect on seizure threshold, Fluid intake, Ataxia
Toxin, blue green alga, <i>Microcystis aeruginosa</i>	Mouse	Hepatitis (hepatocellular necrosis), diffuse. Hemorrhage
<i>Naja naja atra</i> neurotoxin	Mouse	Flaccid paralysis without anesthesia (usually neuromuscular blockage). Convulsions or effect on seizure threshold. Dyspnea
Zearalenone	Rat	Maternal Effects - Uterus, cervix, vagina
Gymnodimine	Mouse	Flaccid paralysis without anesthesia (usually neuromuscular blockage)
Toxin, blue green alga, <i>Microcystis aeruginosa</i>	Rat	Biochemical changes in multiple enzymes and Lipids including transport
Toxin BE 4 (<i>Microcystis aeruginosa</i>)	rat	Changes in Liver. Change in clotting factors
<i>Amanita phalloides</i> toxin	Mouse	Somnolence (general depressed activity), Convulsions or effect on seizure threshold, Changes in renal systems
Toxin, blue green alga, <i>Microcystis aeruginosa</i>	Mouse	Hepatitis (hepatocellular necrosis), diffuse. Hemorrhage
Venom, snake, <i>Acanthophis antarcticus</i> B	Mouse	Flaccid paralysis without anesthesia (usually neuromuscular blockage). Dyspnea
<i>Gymnodinium breve</i> toxin	Mouse	Ataxia. Respiratory depression
<i>Agkistrodon halys pallas</i> toxin	Mouse	Dyspnea
<i>Anabaena flos-aquae</i> toxin	Mouse	Dyspnea

図1. 探索的臨床試験治験薬と法規制(1)

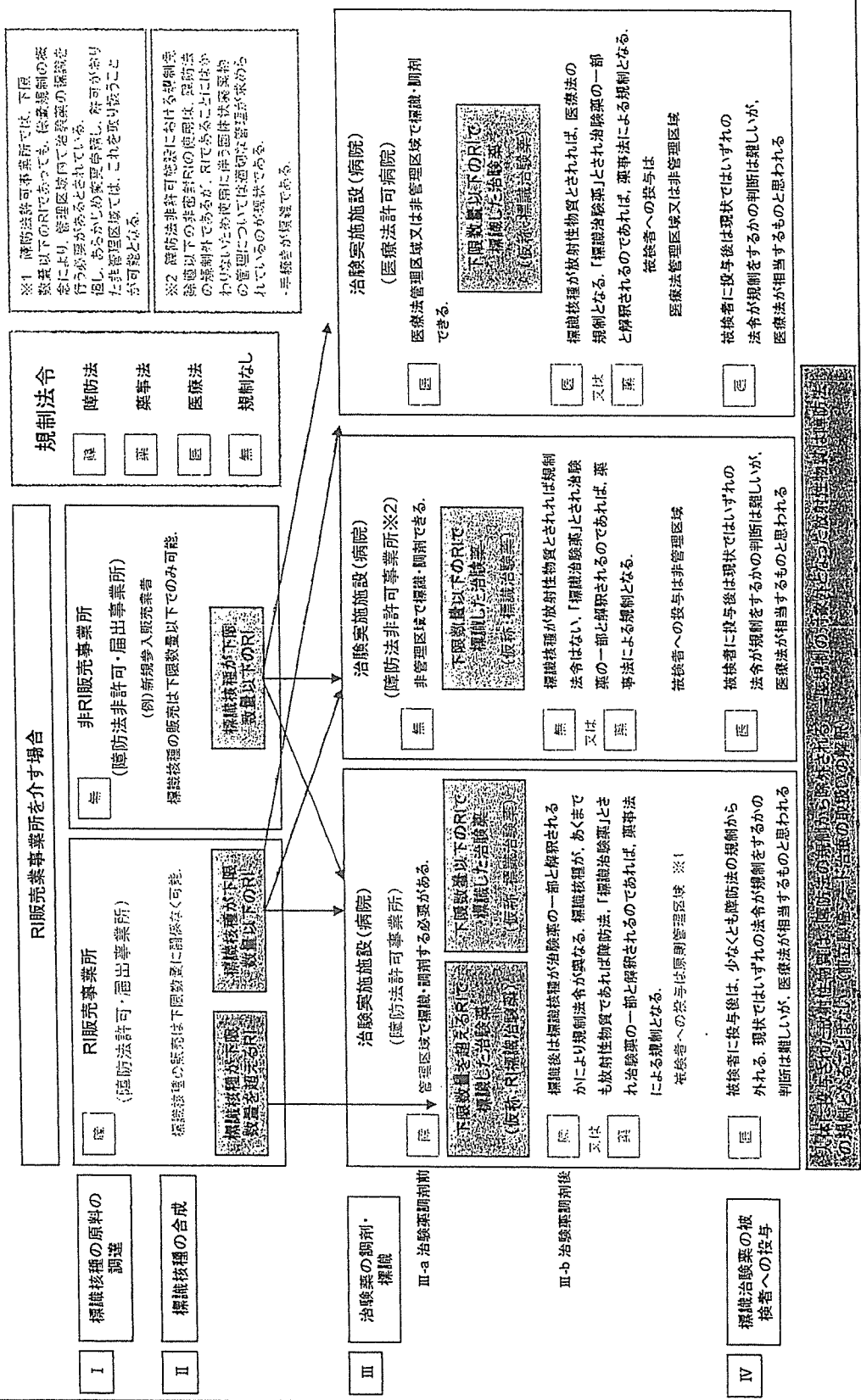


図2. 探索的臨床試験治験薬と法規制 (2)

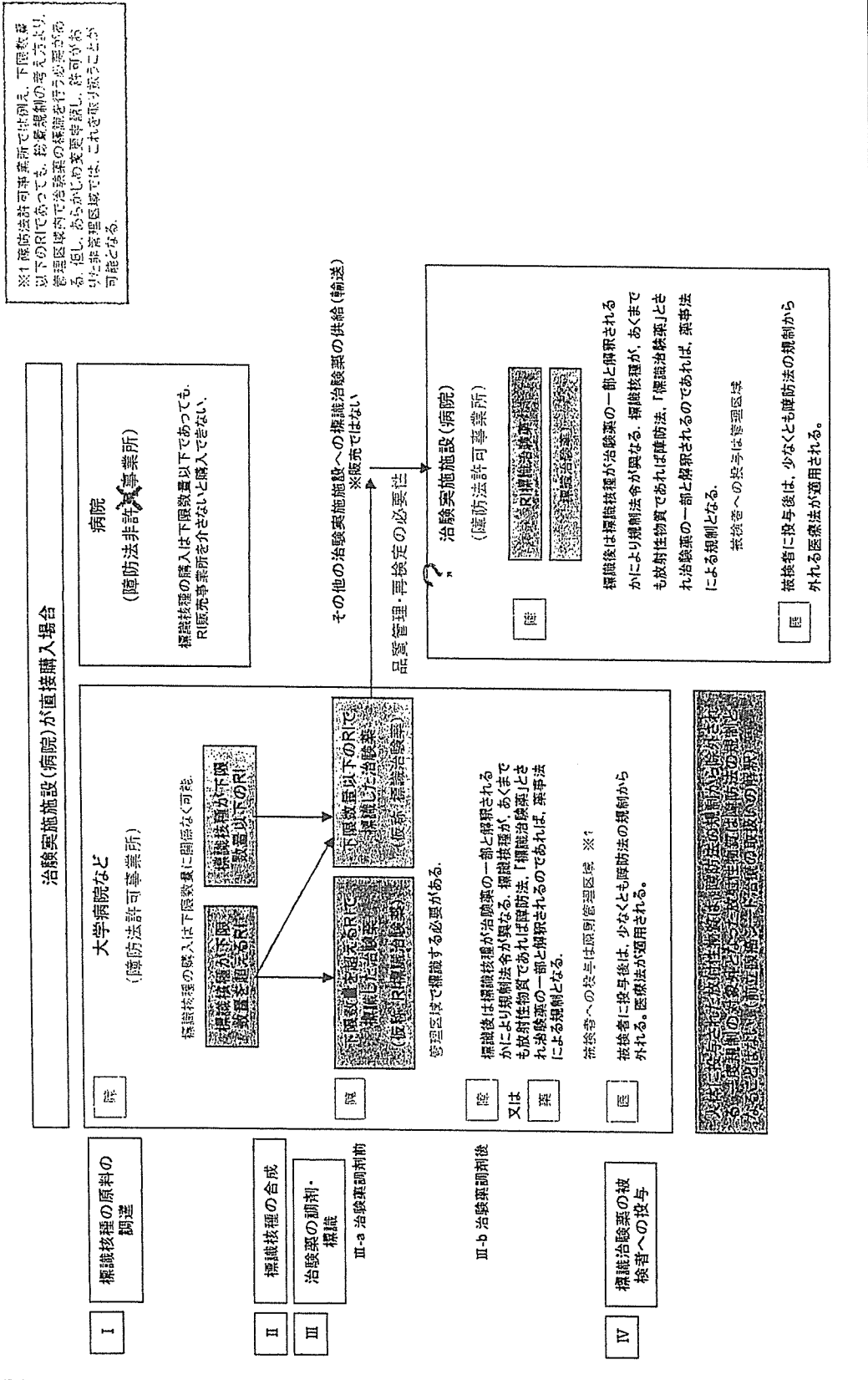


図3. 探索的臨床試験治験薬と法規制 (3)

<p>下限数値を超えるR1で標識した治験薬 (仮称: R1標識治験薬)</p>	<p>下限数値以下のR1で標識した治験薬 (仮称: 標識治験薬)</p>
<p>V 標識治験薬等の廃棄</p>	<p>廃 防 法 許 可 事 業 所 で は、余剰分のR1標識治験薬、標識治験薬ともに管理区域内にて廃棄する必要がある。液体のものは管理区域内の排水への廃棄が可能である。固体のものについては放射性廃棄物として廃棄することになる。</p>
<p>VI 検体(血液、尿、便、組織片)の採取</p>	<p>医 防 法 非 許 可 事 業 所 で は、液体のものは一般排水への廃棄が可能である。固体のものは、産業廃棄物として廃棄することが合理的である。</p> <p>R1標識治験薬の場合、検体の採取場所は、治験実施施設(病院)の管理区域で行われることも考慮される。被験者に投与された放射能量により判断する必要がある。</p> <p>検体採取に使用した器具等で廃棄する固体の物は、放射性廃棄物として取り扱う。</p> <p>本事項を規制する法令は、人体投与後であるため、医療法が適用される。</p>
<p>VII 検体の輸送</p>	<p>採取された検体は、場合によっては放射性物質として取り扱う必要があることも想定される。</p>
<p>VIII 検体の廃棄</p>	<p>採取された検体は、放射性物質として取り扱う必要はないと思われる。</p> <p>解析に使用しなかった検体の廃棄については、医療廃棄物として取り扱うことが適切と思われる。</p>



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 23 January 2003
 CPMP/SWP/2599/02

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
 (CPMP)**

**POSITION PAPER ON NON-CLINICAL SAFETY STUDIES TO
 SUPPORT CLINICAL TRIALS WITH A SINGLE MICRODOSE**

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	June 2002
TRANSMISSION TO CPMP	June 2002
RELEASE FOR CONSULTATION	June 2002
DEADLINE FOR COMMENTS	September 2002
DISCUSSION OF COMMENTS BY THE SAFETY WORKING PARTY	October 2002
ADOPTION BY CPMP	January 2003
DATE OF COMING INTO OPERATION	July 2003

POSITION PAPER ON NON-CLINICAL SAFETY STUDIES TO SUPPORT CLINICAL TRIALS WITH A SINGLE MICRODOSE

1 INTRODUCTION

Non-clinical safety studies to support the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals has been internationally harmonised by the International Conference on Harmonisation as outlined in International Conference on Harmonisation (ICH) Topic M3: Note for Guidance on Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals, Topic S7A: Note for Guidance on Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals and Topic S7B: Note for Guidance on Safety Pharmacology Studies for assessing the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. However, different regional requirements still exist with regard to non-clinical studies to support the first dose to humans.

2 SCOPE

This Position Paper defines common standards of the non-clinical safety studies needed to support human clinical trials of a single dose of a pharmacologically active compound using microdose techniques.

In the current context, the term “microdose” is defined as less than 1/100th of the dose calculated to yield a pharmacological effect of the test substance based on primary pharmacodynamic data obtained *in vitro* and *in vivo* (typically doses in, or below, the low microgram range) and at a maximum dose of ≤ 100 microgram. An example of such a clinical trial is the early characterisation of a substance’s pharmacokinetic- / distribution properties or receptor selectivity profile using positron emission tomography (PET) imaging, accelerator mass spectrometry (AMS) or other very sensitive analytical techniques.

The clinical trials covered by this Position Paper will be exploratory in nature (pre - phase I) and may be conducted with a single test substance or with a number of closely related pharmaceutical candidates to choose the preferred candidate or formulation for further development. In any case the total amount of test compound(s) administered should not exceed 100 micrograms.

The non-clinical safety testing should be sufficient to assess the safety of clinical trial participants and patients in line with the requirements outlined in the Helsinki Declaration. However, the extent of required studies should be proportionate to the nature and scope of the clinical trial. Therefore the CPMP proposes that certain deviations from the existing CPMP/ICH notes for guidance to support pre-phase I clinical trials may be scientifically justified.

3 OVERVIEW OF EXISTING GUIDANCE FOR NON-CLINICAL SAFETY STUDIES TO SUPPORT SAFETY IN FIRST HUMAN CLINICAL TRIALS OF NEW PHARMACEUTICAL CANDIDATES

Non-clinical studies to support human clinical trials have been harmonised (see Introduction); regional differences still exist regarding non-clinical testing to support the first dose to humans. In the European Union, repeated dose toxicity studies in two species (one non-rodent) for a minimum duration of 2 weeks are required to support a single, first human dose. However, in the United States of America, single dose acute toxicity studies are in some cases considered sufficient to support a single dose human clinical trial.

In 1996, the FDA published a notice on single dose acute toxicity studies for pharmaceuticals that would allow for the use of single-dose toxicity studies to support single dose studies in humans.

ICH M3 includes a requirement for safety pharmacology studies, which is detailed further in the ICH S7A guideline and guidance on the assessment of QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products is given in the ICH S7B guideline.

For biotechnology-derived medicinal products, the safety assessment should be considered on a case-by-case basis, which would also apply to single microdose human clinical trials. Guidance is given in ICH Topic S6.

For anticancer medicinal products, guidance for non-clinical evaluation before first human dose is given in the CPMP Note for Guidance on the Pre-clinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products.

4 RECOMMENDATIONS

4.1 EXTENDED SINGLE-DOSE TOXICITY STUDY AND OTHER EFFECTS ON VITAL ORGAN FUNCTION

The ICH M3 recommendation is for safety pharmacology, single dose toxicity studies and repeated dose toxicity studies. This set of studies may be replaced by an extended single-dose toxicity study in only one mammalian species if the choice of species could be justified based on comparative in vitro metabolism data and by comparative data on in vitro primary pharmacodynamics / biological activity.

The extended single-dose toxicity study should include a control group, and a sufficient number of treatment groups to allow the establishment of the dose inducing a minimal toxic effect. For compounds with low toxicity a limit dose approach could be used. Allometric scaling from animal species to man¹ and using a safety factor of 1000 should be used to set the limit dose. If a toxic effect is observed at the limit dose, the non-toxic dose level should be established.

The number of animals should be sufficient to ensure reliable interpretation of the study results. The use of both genders should be considered. The extended single-dose toxicity study should be designed to obtain the maximum amount of information from the smallest number of animals. Two routes of administration should generally be used, the intravenous as well as the intended clinical route, which would also allow assessment of local tolerance. When intravenous dosing is the route of administration in humans, this route alone in animal testing would generally be sufficient.

The study period should be 14 days and include an interim sacrifice on Day 2 (day of dosing defined as Day 1). All mortalities should be recorded. Time of onset, duration, and reversibility of toxicity and clinical observations should be recorded. Gross necropsy should be performed on all animals, including those sacrificed moribund, found dead, or terminated at Days 2 and 14. .

The extended single-dose toxicity study should be designed to obtain information on haematology and clinical chemistry at a minimum of two time points (Days 2 and 14) and histopathology.

Information should also be obtained on any other organ system where the test substance localises and e.g., those organ systems intended to be visualised by imaging agents.

In addition, all available background information on the test substance and/or close pharmaceuticals as well as on the therapeutic class with respect to vital organ function and other safety parameters obtained in drug screening should be provided. Examples of such data are receptor screening profiles, activity at HERG and other ion channels, effect on action potentials, behavioural screens etc.

4.2 GENOTOXICITY STUDIES

In vitro genotoxicity studies should be performed as recommended in relevant ICH guidance.

¹ See CPMP/ICH/283/95 for factors in allometric scaling
CPMP/SWP/2599/02/Final 2/3

However, if a test substance belongs to a well-known chemical class for which genotoxicity data are available on other class representatives, performance of abridged/reduced versions of mutation test in bacteria (Ames test) and chromosome aberration, mouse lymphoma or in vitro micronucleus tests may be sufficient. If abridged/reduced versions of genotoxicity tests are used, data demonstrating that the modification is scientifically justified and provides valid data should be provided. If an equivocal or positive finding is obtained, additional testing should be performed.

4.3 LOCAL TOLERANCE STUDIES

Local tolerance studies may not be needed when the clinical route of administration is used in the extended single-dose toxicity study.

5 FINAL REMARKS

With respect to radiopharmaceuticals, the corresponding stable isotope test substance should be used for both the extended single-dose toxicity study and the genotoxicity studies.

Before entry into man, adequate information should be available on the primary pharmacodynamics of each test substance in the screening programme, e.g., when a number of structural analogues are included in the screening programme.

A sponsor should always ensure that an appropriate safety assessment is performed before entry into humans. If toxicity is observed, this may need to be clarified by additional investigations before entry into humans. Margins of safety and type of toxicity observed should be assessed.

All non-clinical safety studies should be conducted in accordance with the principles of Good Laboratory Practice (GLP).

The reduced/abbreviated testing (as compared to the ICH guidance M3, S7A and S7B) outlined above is not sufficient to support clinical trial situations with escalating dose regimes or higher doses / exposures than indicated above. Guidance for such trials is found in the ICH M3, S7A and S7B.

The non-clinical safety assessment of biotechnology-derived products should be considered on a case-by-case basis as outlined in ICH Topic S6. Guidance for non-clinical testing of anti-cancer medicinal products is given in the CPMP Note for Guidance on the Pre-clinical Evaluation of Anti-cancer Medicinal Products. The extended single-dose toxicity study approach and the recommendation for genotoxicity studies given in this Position Paper may not be relevant for these product categories.