

医薬品開発ステップ

- ① 疾患や生体機構の研究、薬の必要性と需要予測
- ② 開発方針の決定と作用標的の絞り込みとvalidation
- ③ ドラッグデザイン→候補物質合成
- ④ 薬理、毒性、動態特性スクリーニング→候補物質絞り込み
- ⑤ Phase I 前の評価(毒性、薬理、動態)
- ⑥ Phase I 臨床試験
- ⑦ Phase II 前の毒性試験、PK, TK
- ⑧ Phase II 臨床試験
- ⑨ Phase III 前の毒性試験
- ⑩ Phase III 臨床試験
- ⑪ 承認申請

探索型(早期)臨床試験の種類

- 単回投与試験(microdose study)
- PK profile
- 反復投与試験(投与期間は7日以内)
- PK, PD profile, not tolerance

マイクロドーズ試験の意義

大野泰雄

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(ICH-M3)

安全性薬理試験	初めに投与する前	第II相試験の前	第IV相試験の前
コアパッチリー	○		
薬物動態試験	○		
トキコキホテイクス	○		
その他	○	○	
単回投与毒性試験	○		
反復投与毒性試験	○		
2週間	○		
1月以上	○		
局所刺激性試験	○		
遺伝毒性試験	○		
in vitro 変異原性試験	○		
in vitro 染色体異常試験	○		
標的パッチリー	○		
生殖毒性試験		○	
雄性繁殖能試験			○
胚胎児試験			○
雌性繁殖能試験			○

妊娠可能女性に投与する前(日本)
妊娠可能女性に投与する前(日本、EU)

探索型臨床試験の意義

- 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
- 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
- 開発policyの早期確認によるRational drug developmentの促進
- 患者への新薬供給のspeed upと無駄な動物実験や臨床試験の削減
- 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。

探索型臨床試験の課題

- ヒトでスクリーニングすることが日本で受け入れられるか？ (小野担当)
- 被験者の安全確保は十分か？ (大野担当)
- 必要な非臨床試験の範囲と上限用量
- 事故時の対応
- 被験物質の品質をどのように保証するか？ (梅山担当)
- 国際的ハーモナイゼーション？ (ICH研究班、中澤、佐神他)
- 実施手順 (大野担当)
- 研究班の目標：
- 探索型臨床試験実施に関わる指針案の作成

マイクロドーズ試験の概略 (EU position paper 2003.1.23)

- 健康人に極低用量の開発候補物質を単回投与し、薬物動態・体内分布を明らかにすることを目的とする探索型臨床試験。
- 100 μ g (約2 μ g/kg)以下 (FDA: タンパク製剤は30nmole/human以下)
- 薬理作用発現量の1/100より低い用量

マイクロドーズ臨床試験

マイクロドーズ試験導入の背景

- 医薬品の開発費用増大、競争激化に伴う開発のスピードアップと経費削減、成功率上昇の必要性→早期ヒト試験の要求
- 関連化合物から最適化合物を早期に選択する必要性
- FDAの単回投与毒性試験に基づく単回投与臨床試験実施の困難さ。
- 加速器質量分析法(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。
- PETの導入でヒトで体内分布が見られるようになった。
→第一相臨床試験の前に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。

Microdose試験導入の経緯

- 1997.7: ICH-M3ガイドライン(単回投与臨床試験に関し、一部合意できず)
- 2003.1: EMEAがmicrodose studyに関する position paper採用
- 2004.11: 日本薬物動態学会がフォーラム「早期ヒト試験に向けて薬物動態から考える」実施
- 2005.7: 日本トキシコロジー学会がマイクロドーズ試験の安全性に関するシンポジウム開催
- 2005.12: 日本薬物動態学会が「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」公表
- 2006.1: FDA Exploratory IND Studiesのガイダンスを通知
- 2006秋: ICHでM3ガイダンスの見直し開始。
- 同 : 杉山ら、マイクロドーズ臨床試験の実施基盤一指針作成への提言
- 2007.1: 探索的臨床試験に関する研究班発足

ICH型およびマイクロドーズ型開発を実施するために必要な動物実験のcost

動物使用数	ICH型	Microdose型#1	Microdose提案型#1
単回投与試験	約134匹	約48匹	約26匹
げっ歯類	<20匹 (<10*雌雄)	30匹 (1用量で雌雄)#2	20匹 (1用量で雌雄)
非げっ歯類#3	<10匹	18匹 (1用量で雌雄)#2	6匹 (1用量で雌雄)
反復投与試験(2-4週間)			
げっ歯類	80匹 (10匹/群*4群*雌雄)		
非げっ歯類	24匹 (3匹/群*4群*雌雄)		
薬物量(μg)*1	500	0.132	0.66
試験期間*2	6週間	4週間	1週間

註

- #1: 投与量で毒性が出た場合はNOAELを決めるため、より低用量の試験が必要
- #2: 拡張型単回投与試験(げっ歯類は1群5匹、非げっ歯類は1群3匹で、対照群と翌日解剖群、14日解剖群の3群とした。変法では非げっ歯類に対照群をおいていない。)
- #3: 非げっ歯類は必要に応じて実施
- *1: ラットを0.3kg、イヌを5kgとした。投与量はICH型では0.5g/kgを、マイクロドーズ試験では2mg/kgを最高用量とした。
- *2: 反復投与試験においては投与期間を2週間、病理検査に4週間、拡大型単回投与試験においては病理検査に2週間かかるとした。

日本でのmicroradose試験導入に関する
トキシコロジー学会会員の意見(2005.6)

EU GLの有 用性	回答数	77	79	%
有用		62+1	63	80.8
有用でない		15+1	16	20.5
日本の対応	回答数	78		%
必要		59	59	75.6
必要なし		19	19	24.4

日本でのmicroradose試験導入に関する
薬物動態談話委員会員の意見(2005.7)

EU GLの有 用性	回答数	43	%
有用		37+1	38
有用でない		5+1	6
日本の対応	回答数	41	%
必要		33+1	34
必要なし		7+1	8
			19.5

マイクロドーズ試験の
安全性確保

マイクロドーズ試験実施における課題

- ・ 被験者保護
- ・ マイクロドーズ試験の対象範囲(生物学的製剤や抗がん剤を含めるか)
- ・ 投与量設定における上限値
- ・ 事前に実施すべき非臨床試験の範囲
- ・ 薬理作用発現用量の推定方法
- ・ 放射性同位元素標識化合物のヒトへの投与
- ・ マイクロドーズ試験結果の臨床用量でのPK予測性
- ・ PET試験での投与量

マイクロドーズ試験結果の臨床用量でのPK予測性

- ・ 「薬物濃度が代謝酵素、トランスポーターなどへの K_m 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ている。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以外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。
- ・ (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)

健康人での第一相試験の際に考慮すべき点

- 1) 不可逆的な障害や重篤な障害を与えない
 - ・ 死 : 一般毒性試験
 - ・ 臓器障害 : 一般毒性試験
 - ・ 癌 : 発がん性試験
 - ・ 遺伝毒性 : 遺伝毒性試験
 - ・ 不妊、不能 : 生殖毒性試験、一般毒性試験
 - ・ 外傷 : 局所刺激性試験、一般毒性試験
 - ・ アレルギー(アナフィラキシー、感作) : 感作性試験、一般毒性試験
 - ・ 呼吸不全、便秘 : 一般毒性試験、一般薬理/安全性薬理試験
 - ・ ショック : 一般毒性試験、一般薬理/安全性薬理
 - ・ 不整脈、急激な血圧上昇 : 一般薬理/安全性薬理
 - ・ 精神障害(幻覚、妄想、嗜睡) : 一般薬理/安全性薬理
- 2) 大きな苦痛を与えない
 - ・ 痛み : 一般毒性試験、一般薬理/安全性薬理

マイクロドーズ試験実施に必要な非臨床安全性試験 (EU position paper)

- ・ 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、 N と臨床投与経路
- ・ 14日間毒性徴候を観察
- ・ 投与翌日と14日目(血液、血液化学、病理組織学的検査を実施)
- ・ In vitro遺伝毒性 (FDAでは不要)
- ・ 局所毒性
 - ・ (バイテク製品はcase-by-case)

拡大型単回投与試験はマイクロドーズ試験の実施に本当に必要か?



経口投与でLDが2mg/kg以下の薬物を検索し、それらの毒性を通常の動物実験でどの程度予想にできるか、検討した。

主な参照資料:

- 1) The Sigma Aldrich Library of Chemical Safety data, ed II. (1988)14544件のデータ
- 2) RTECS, 3) Casarett & Doull 5th ed. (2001), 4) Merck Index 13th ed. (2001)
- 5) 急性中毒治療マニュアル第3版(吉村ら1998)、6) 中毒百科 内藤裕彦(2001)
- 7) 急性中毒治療の手引き第3版(真鍋ら1999)

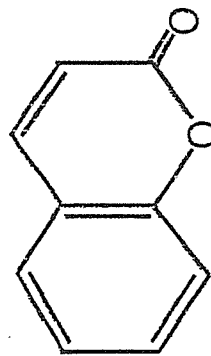
まとめと考察

- 0.02mg/kg以下で毒性を現すとの報告には信頼できないものが多い。
- 致死量がマイクロドーズ試験の用鼠の約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とMCD peptide、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。
- 毒性の種差は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。
- 静脈内投与試験の結果は検討していないが、経口投与の結晶と比べ、ヒトへの予毒性はより高いことから、静脈内投与での試験実施も考慮すべき。

考察(2)

- 多くの場合、薬理活性の1/100という用量の設定で驚異な副作用は回避できると思われるが、まれに、動物実験が意味も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、毒性的学識を基にした考察で判断する必要がある。
- 肝・腎毒性が懸念される場合には、感度が高く急性の変化をとらえるのに適した血中酵素や尿中酵素の変化をとらえる必要がある。
- 特殊な素質を持つhigh risk者での初回投与は避けなければならない。
- 思いがけない事象が起きた場合のためにICUを備えた施設で実施すべき。
- 新規作用機構の薬物や蛋白製剤では慎重な対応が必要。

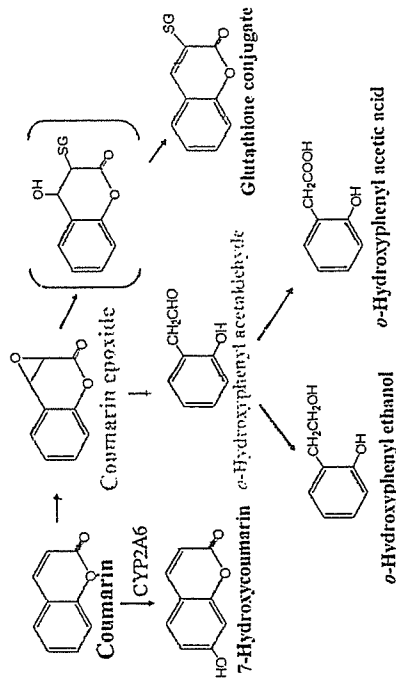
日本人・ヒト早期試験の必要性 クマリンを例として



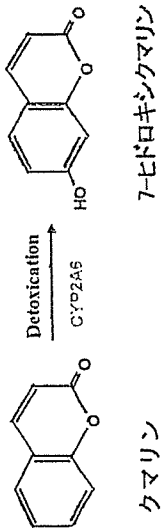
桜の香りの成分

ラットでは強い肝毒性があり
ヒトに使用禁止 (FDA)

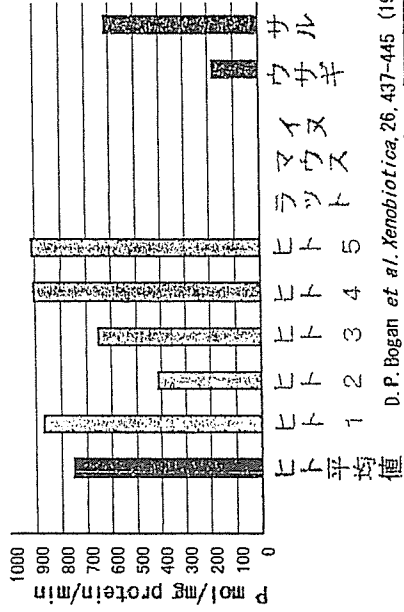
クマリンの代謝経路



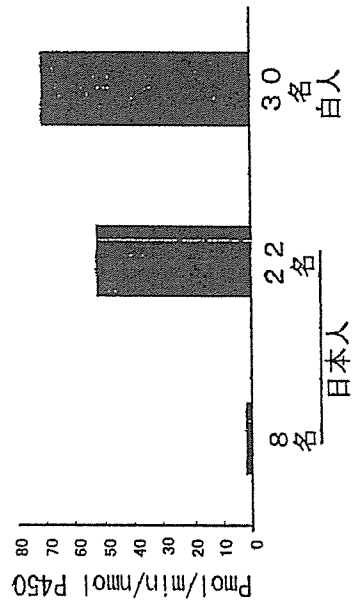
肝薬物代謝酵素 (CYP2A6) による
クマリン7位水酸化



各種動物種肝ミクロソームによる
クマリン代謝活性 (CYP2A6活性)



クマリン代謝活性 (CYP2A6) の人種差



Substances	LD50	animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
Botulinum toxin	LD50		po (?)	0.00001	(2)
BCD peptide	LD50	ret.	po	0.000047	(4)
TCDD	LD50		po (?)	0.001	(2)
Abrin A toxin	LDLo	human	po	0.007	(3)
Abrin C toxin	LDLo	human	po	0.007	(3)
Leotin, from <i>Abrus precatorius</i> (Abrin A, Abrin Cも同様)	LDLo	human	po	0.007	(3)
Thiethim(yl)-sulfate	LD50	human	po	0.007	(3)
Abrins	LDLo	human	po	0.007	RTEGS
Thalium(I) sulfate	LDLo	human	po	0.007	RTEGS
Saxitoxin	LDLo	human	po	0.010	(6)
Tetradotoxin	LDLo	human	po	0.010	(6)
Emetina dihydrochloride hydrate, (+)	LD50	rat	po	0.012	(3)
Berium carbonate	LDLo	human	po	0.017	(3)
TCDD-14C, 2,3,7,8-	LD50	rat	po	0.020	(3)

黄色背景の箇所については十分な試験データがなかった。

Substances	LD	animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
Tetrodotoxin	LD	human	po	0.040	⑤
Colchicine	LDLo	human	po	0.086	③RTECS
Amanitin	eLD	human	po	0.10	⑥
Chlordane	LDLo	woman	po	0.12	③
Colchicine	LDLo	human	po	0.12	⑤
Colchicine	LDLo	dog	po	0.13	RTECS
Colchicine	LDLo	oat	po	0.13	RTECS
Dihydroxytetroxin-f	LD	mouse	po	0.16	④
Digitoxin	LDLo	oat	po	0.18	RTECS, Merck
Saxitoxin	LD50	dog	po	0.18	RTECS
Saxitoxin	LD50	rat	po	0.19	RTECS
Oxalic acid	LD	mouse	po	0.2	④
Tetrodotoxin	LD50	oat	po	0.20	⑥
Digoxin	eLD	human	po	0.20	⑤

Substances	LD50	animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
Neosaxitoxin	LD50	rat	po	0.21	⑥
Saxitoxin	LD50	ネコ	po	0.25	RTECS
Saxitoxin	LD50	mouse	po	0.26	RTECS
Saxitoxin	LD50	mouse	po	0.26	⑥RTECS
Digitoxin	LDLo	man	po	0.29	RTECS
Digitoxin	LD50	dog	po	0.30	⑤
Lectin, from Ricinus communis agglutinin RCA120 and RCA60	LDLo	man	po	0.30	③
Lectin, from Ricinus communis, Ricin, A chain	LDLo	man	po	0.30	③
賽リソ	LDLo	infant	po	0.30	⑤
Tetrodotoxin	LD50	mouse	po	0.33	RTECS
Scilliroside	LD50	mouse	po	0.35	⑥
Saxitoxin	LD50	monkey	po	0.36	RTECS

Substances	LD	animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
Veratrum alkaloid	LD	human	po	0.40	⑤⑥
Colchicine	LDLo	man	po	0.40	RTECS
Colchicine	LDLo	man	po	0.40	RTECS
Neosaxitoxin	LD50	mouse	po	0.42	⑥
Cantharidin	LDLo	human	po	0.43	③RTECS
Scilliroside	LD50	rat	po	0.43	⑥
Scilliroside	LD50	rat female	po	0.43	⑤⑥
Digoxin	LDLo	human	po	0.46	⑤
Colchicine	LD	human	po	0.50	④
Methadone Hydrochloride	LDLo	child	po	0.50	③

Substances	LDLo	animals	route	LD (mg/kg)	Ref.
aminopyridine	LDLo	human	po	0.59	MEDITEXT
Aminopyridine, 4-	LDLo	man	po	0.59	③
Colchicine	LDLo	woman	po	0.60	RTECS
Nicotine	LD	human	po	0.60	⑤
Nicotine	LD	human infant	po	0.60	⑤
Scilliroside	LD50	rat male	po	0.70	⑤⑥
Scilliroside	LD50	mouse	po	0.70	⑥
Fluoroacetic acid, Na salt	LDLo	human	po	0.71	③
Colchicine	LD	human	po	>0.8	④
Aconitin	LD50	mouse	po	1.0	③
Warfarin	LD50	Pig	po	1.0	RTECS
賽リソ	LDLo	human	po	1.0	⑥

Substances	eLD	LD	LD50	LD	LD (mg/kg)	LD (mg/kg)	Ref.	
Atropine sulfate				infant	po	1-2	⑤⑥	
Norepinephrine HCl				infant	10kg	po	1.0	⑤
Scilliroside				rat	po	1.1	⑥	
Tri(2-chloroethyl)amine hydrochloride				mouse	po	1.1	③	
Anisatin				dog	po	cat. 2-2	⑥	
Aldrin				infant	po	1.3	⑥	
Methadone				Infant	po	1.3	RTECS	
Endrin				mouse	po	1.4	RTECS	
Alphaprodine hydrochloride				human	po	1.4	③	
Arsenic trioxide				human	po	1.4	③ RTECS	

Substances	LDLo	LD50	LDLo	LD50	LDLo	LD50	LDLo	LD50	LDLo	LD50	LD (mg/kg)	Ref.
Dipyridamol					man	po	1.4				1.4	③ 葎認
Arsenic (III) oxide					man	po	1.4				1.4	③
Methadone Hydrochloride					human	po	1.4				1.4	③
Chromomycin A3					mouse	po	1.4				1.4	③
Dalfalinon					rat	po	1.5				1.5	⑥
Diphenoxylate hydrochloride					child	po	1.5				1.5	③
Warfarin					rat	po	1.6				1.6	⑥ RTECS
Warfarin (+/-)-					rat	po	1.6				1.6	③
AcenitIn					mouse	po	1.8				1.8	⑥ Merck
Diethyl 4-nitrophenyl phosphate					rat	po	1.8				1.8	③
Digoxin					swinea-pig	po	1.8				1.8	⑤
Busulfan					rat	po	1.9				1.9	③


Substances	LD50	LD50	LD50	LD50	LD50	LD50	LD50	LD50	LD50	LD50	LD (mg/kg)	Ref.
Resaconitin					mouse	po	1.9				1.9	④⑥ RTECS
Cyloheximide (+)-					rat	po	2.0				2.0	③
Dimethylethanolamine, N-N-					rat	po	2.0				2.0	③
Methanesulfonyl fluoride					rat	po	2.0				2.0	③
Potassium antimonytartrate hemihydrate					human	po	2.0				2.0	④
Sodium metaarsenite					child	po	2.0				2.0	③
Fluoroacetamide					human	po	2.0				2.0	④
Leotin, from <i>Ricinus communis</i> agglutinin RCA120 and RCA60					human	po	2.0				2.0	③
Leotin, from <i>Ricinus communis</i> , R10n, A chain					human	po	2.0				2.0	③
Thallium(I)sulfate					human	po	2.0				2.0	RTECS
Endrin					pig	po	2.0				2.0	RTECS
Thallium(I)sulfate					chicken	po	2.0				2.0	RTECS
Atropin sulfate					pig	po	2.0				2.0	RTECS
Monofluoroacetic acid, Na salt					adult	po	2.0				2.0	⑤
					human	po	2-10				2-10	⑥


経口投与での致死量の懸差 (mg/kg)	ヒト	マウス	ラット	イヌ	動物/ヒト
Betulinum toxin A*	LDLo 2.14	LD50 81.4	LD50 96	LD50 44.86	44.86
Abrin A toxin	LDLo 0.007	LD50 0.638		LD50 948286	948286
Digitoxin	LDLo 0.071	LD50 1	LD50 56	LD50 0.3	789
Cantharidin	LDLo 0.28	LD50 1	LD50 2.5	LD50 60	214
Colchicine	LDLo 0.4	LD50 5.886	LD50 2.5	LD50 15	15
Methadone HCl	LDLo 0.5	LD50 70	LD50 95	LD50 190	190
Aminopyridine, 4-	LDLo 0.59	LD50 658	LD50 1050	LD50 3700	6271
Alphaprodine HCl	LDLo 1.4	LD50 68	LD50 90		5-4
Arsenic (III) oxide	LDLo 1.429	LD50 2	LD50 40	LD50 28	28
Fluoroacetamide	LDLo 2	LD50 5.75	LD50 2.9	LD50 2.9	2.9
Sodium metaarsenite	LDLo 2	LD50 41	LD50 41	LD50 21	21
Thallium(I) sulfate	LDLo 2.166	LD50 35	LD50 16	LD50 16	16
Emetine	LDLo 2.941	LD50 12	LD50 12	LD50 4.1	4.1
Warfarin	LDLo 6.667	LD50 323	LD50 1.6	LD50 48	48
Barium carbonate	LDLo 11	LD50 418	LD50 418	LD50 38	38
AcenitIn	LDLo 28	LD50 1	LD50 283	LD50 9.8	9.8
Chlordane	LDLo 29	LD50 283	LD50 283	LD50 9.8	9.8

医薬品開発支援機構
APDD キックオフセッション
MD試験、探索的臨床試験による医薬品開発の促進をめざして

製薬協の考え方と現状

三共株式会社 薬剤動態研究所
日本製薬工業協会 基礎研究部会
三浦 慎一


 SANKYO CO., LTD.
AMANO


 製薬協

1

本日の内容

- ➡ 探索臨床試験推進の背景
- ➡ 日欧米/ICHの動き
- ➡ 探索臨床試験の現状、メリットと課題
- ➡ 新薬開発戦略の変化
- ➡ 国内製薬企業の考え方
- ➡ 製薬協の考え方


 Daiichi-Sankyo


 SANKYO

2

探索臨床試験推進の背景

- ➡ 新薬開発成功率の低下
- ➡ 新薬承認数の世界的減少傾向
- ➡ 新薬開発にかかる費用の拡大と時間の増加
- ➡ 医薬品開発の効率化の必要性
- ➡ 新しい研究技術の臨床試験への応用


 Daiichi-Sankyo


 SANKYO

3

日米欧およびICHの動き

2003年	Microdose 試験に関する Position Paper	欧州
2004年	Critical Path に関する White Paper	米国
2005年	Exploratory-IND Studies に関する ドラフトガイダンス	
2006年	Exploratory-IND Studies に関する ガイダンス	
2007年	Exploratory-CTAに関するガイドライン (?)	



 Daiichi-Sankyo

 SANKYO

4

日米欧およびICHの動き



2005年	日本 医薬品品質評価委員会 基礎研究部会臨床評価部会 タスクフォース立ち上げ (探索臨床試験推進)	ICH(M3)
2006年	医薬品基礎研究部会 タスクフォース立ち上げ (ICH M3ガイドライン対応) MD研究推進足 薬物動態学誌からの意見書	プレインストーミング(横浜) 専門家会議発足(シカゴ)
2007年	厚生労働科学研究班立ち上げ (わが国における探索臨床試験の あり方に関する研究)	ガイドライン制定に関して、さらに 詳細な議論を開始予定 (ブリュッセル)

探索臨床試験の現状、メリットと課題

探索臨床試験に関するワークショップ
(2006年12月、ブリュッセル)



- ✦ メガファーマから Exploratory-IND 試験実施の現状報告
- ✦ メリットの報告および今後の課題の提言
- ✦ 今後の Exploratory-CTA、ICHの動きへ

探索臨床試験の現状
(探索臨床試験に関するワークショップから)

- ✦ **薬物動態に焦点を当てた化合物のスクリーニング**
 - バイオアベイラビリティ(相対/絶対)
 - iv マイクロドーズ試験
 - 代謝物検索(動物種差の検討)
 - 血中半減期
 - プロドラッグの活性化



多くの試験はマイクロドーズ(100マイクログラム)を
超える投与量で実施





探索臨床試験の現状
(探索臨床試験に関するワークショップから)

- ✦ **薬効の指標に焦点を当てた試験**
 - 迅速に簡単に測定できる臨床での有効性を
示すマーカー存在の必要性
 - 単回投与での判断もあり

ただし、“PD”の判断基準は難しい



探索臨床試験の現状


(探索臨床試験に関するワーキンググループから)

↓

薬物相互作用の有無の確認


- CYP3A4の時間依存的阻害の可能性
- ミダゾラムを用いた薬物相互作用試験の実施

感度の良い薬効マーカーがあると薬物相互作用検討までの投与量に上げられないこともある




 SANKYO

9



 Daiichi-Sankyo



探索臨床試験のメリット


(探索臨床試験に関するワーキンググループから)

↓

前臨床試験期間の短縮/開発速度の上昇


- 前臨床試験の開始から臨床移行の決定に8-9ヶ月
- 化合物選定まで6-9ヶ月の時間短縮
- 開発方針決定まで3-4ヶ月の短縮

開発全体の期間を考えると必ずしも短縮になるとは限らない




 SANKYO

10



 Daiichi-Sankyo



探索臨床試験のメリット


(探索臨床試験に関するワーキンググループから)

↓

必要とする化合物量、動物の減少、費用の削減


- 大量合成の必要がない
- 2.5kg (traditional IND) ⇒ 300~600g (e-IND)
- 5kg 減少
- 非げっ歯類 96匹 ⇒ 18匹
- 非げっ歯類 40匹減少

イヌ7日間の安全性試験で実薬のみとの報告もあり




 SANKYO

11



 Daiichi-Sankyo



探索臨床試験(e-IND)の課題

(探索臨床試験に関するワーキンググループから)

↓

開発全体としての遅れ

- 例えば、大量合成のタイミング、追加の安全性試験


↓

前臨床試験のフレキシビリティ

- ↓ **ガイダンスの範囲、限界(投与量、投与期間)**
- ↓ **承認を確実にする相敵の必要性と有用性**


- ガイダンスはINDプロセスのフレキシビリティを例示しているものであり厳格なガイドラインではない
 - 「例えば運搬7日間」の記載⇒12日間実施
 - イヌ7日間安全性試験(n=4): 対照群なし

社内プロジェクトチームが「新しい戦略」に抵抗を示す



 SANKYO

12



 Daiichi-Sankyo

e-CTAへの動き, ICHでの調和

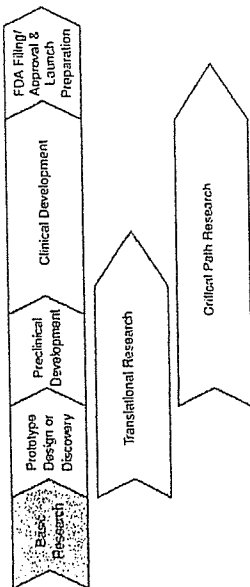
(標準国際試験に則するワークショッブから)

- ↓ 必要とする前置床試験基準の国際化
例えはマイクログラフ試験
- 遺伝毒性試験の必要性
- 安全域(100倍 or 1000倍)
- ↓ 厳格なガイドダンスより試験例の記載(ツールの拡大)
- ↓ 新しいアプローチには、事前相談の必要性
- ↓ ICH 5月の国際会議(ブリュッセル)でさらに討議



13

新薬開発戦略の変化



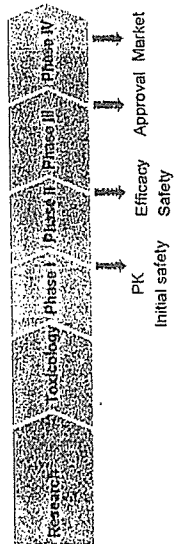
(FDA, Innovation or Stagnation, Challenges and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products 1/5/01)



14

新薬開発戦略の変化

(従来の新薬開発の流れ)



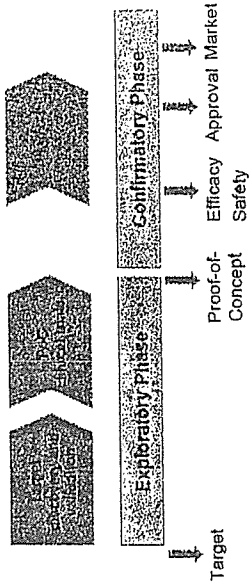
(Van Opvynst PhD, Novartis/Belgium の発表資料から引用)



15

新薬開発戦略の変化

(今後の新薬開発の流れ)



(Yves Opvynst PhD, Novartis/Belgium の発表資料から引用)



16

製薬協

国内製薬企業の考え方

④ 製薬協加盟各社へのアンケート結果（73社中98社が回答）

複数回答

思う

どちらともいえない

どちらともいえない

複数回答

思う

どちらともいえない

どちらともいえない

複数回答

思う

Q. 今後、日本国内でも探索臨床試験（マイクロドーズ試験や、効率の放射線薬製剤を用いたマウス/ラット・薬物代謝試験を含む、以下同様）を実施する環境を整備する必要があると思いませんか？

Q. 国内での探索臨床試験の実施のためには、独自のガイトラインの作成が必要だと思いますか？

SANKYO 17

製薬協

国内製薬企業の考え方

＜探索臨床試験の有用性＞

- ↓ 複数の化合物からのスクリーニング
- ↓ ヒトの PK Profile、吸収経路、BA、持続性
- ↓ ヒトのマス/ラット
- ↓ 活性代謝物の同定、動物種差の検討
- ↓ 民族間の動態比較
- ↓ 毒性代謝物の確認、ラセミ化の確認
- ↓ 探病的薬理試験
- ↓ 臨床有効用量の設定根拠
- ↓ PK/PD試験
- ↓ 組織分布/レセプター占有率
- ↓ 製剤の評価
- ↓ 難溶性経口投与薬のBA算出試験のための静脈内投与試験

SANKYO 17

製薬協

国内製薬企業の考え方

＜探索臨床試験を国内で行う必要性への疑問＞

- ↓ 環境の整っている欧米で実施する方が効率的
- ↓ 探索的な試験なので必ずしも日本で行う必要は無い
- ↓ 外資系企業は、国内で実施する必要は無い
- ↓ 国内大手企業も海外開発先行という現状

SANKYO 18

製薬協

探索的臨床試験の国内導入における課題

- ↓ 規制関連
- ↓ 非臨床試験実施基準の明確化（データベース化の必要性）
- ↓ 品質規格関連項目（放射性標識化合物も含め）
- ↓ 放射性標識薬物投与に対する理解
- ↓ 治験で放射性標識薬物を使用できる環境と法の整備（有限責任中間法人医薬品開発支援機構の役割）

SANKYO 19

探索的臨床試験の国内導入における課題

- ↓ 被験者の安全性の確保/補償の問題(最優先)
- ↓ 倫理基準の明確化
- ↓ 試験の有用性の検討(海外での実績の評価)
- ↓ 試験のスピードとコストの確認
- ↓ 実施施設の整備(製剤、臨床、分析)
- ↓ 規制当局の受け入れ体制、審査基準の明確化
(FDA的な相談実施の可能性/ガイドラインの作成)
- ↓ ニーズを含めた製薬企業、当局の考え方の統合



20

製薬協としての活動

- ↓ タスクフォース活動
- ↓ 厚生労働省科学研究班への協力
- ↓ ICHガイドライン改定への参加
- ↓ 海外の動向の情報収集
- ↓ 海外の実施例の紹介
(セミナー/シンポジウムの開催)
- ↓ 官学との対話 他



21

現時点の製薬協の考え方

※ 近年欧米では、新薬の開発効率を上げるため、新しい基準に基づき、おもに薬物動態の検討が可能なマイクロドーズ試験を始め、薬理学的効果の確認を行う探索臨床試験が実施されている。今後、国内でも欧米の動きに対応した探索臨床試験の実施が可能な環境を整備することが、科学技術推進のためにも望まれる。実施のためには、倫理基準や被験者の保護を始め、課題についての十分な議論、規制当局の管理下できちんと実施されるような新たな枠組みが必要である。また、欧米の現状、各製薬企業のニーズから、最終的にはマイクロドーズ試験のみならず、薬理学的効果の検討を含む、FDA型の探索臨床試験の実施が可能な環境整備が期待される。製薬協は、これらの環境整備を官学とも対話を進めていく方、ICHのメンバーとして、国際的な基準作りに参加し、探索臨床試験推進のための関連ガイドライン改定に向けた議論も継続中である。



22

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

横浜市立大学医学研究院 大学院医学研究科 生体機能医科学専攻、放射線医学
井上登美夫

はじめに

わが国における放射性同位元素の取り扱いを規制する法令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(以下障防法)をはじめ、人体に投与される場合には医療法や薬事法が関与する。障防法は文部科学省、医療法と薬事法は厚生労働省が担当省庁である。探索的臨床試験をわが国で適正に実施するためには、現行の放射性同位元素に関する法体制を整理し、理解しておく必要がある。その上で、現状での法規制上の矛盾点の有無を明らかにし、探索的臨床試験の実施が安全かつ効率的なものとなるようにする必要がある。

本研究班が検討対象とするマイクロドーズ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を用いるものであり、想定される臨床試験の流れと関連法令との関わりを、とくに国際免除レベルとの関連を中心に報告する。

各法令への国際免除レベルの導入について

放射線審議会の「規制免除について」(国際基本安全基準における規制免除レベルの国内法令への取り入れ検討結果:平成14年10月)を踏まえ、国際原子力機関が平成8年に国際放射線防護委員会(ICRP)の1990年勧告に基づき国連の諸機構と共同して刊行した「電離放射線に対する防護及び放射線源の安全のための国際基本安全基準」ならびに平成11年に英国放射線防護庁がとりまとめた報告書(NRPB-R306)を基に、科学的見地から提唱された放射性物質の核種ごとの規制下限値の国際標準について、障防法、医療法、薬事法等の関連法令の改正が平成17年6月に同時に行われた。

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

わが国において放射性同位元素(RI)に関して定められた法令として、最も広く知られているものは文部科学省が定める「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(以下障防法)」である。本法令では平成17年6月にRIに対して規制対象下限数量への国際標準の取り入れがなされた。この改正以降、定められた下限数量以下のRIについては、障防法の規制の対象外となった。AMSを利用する探索的臨床試験を想定すると、標識核種はC-14が一般的であるが、この核種の下限值は、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、この法令は新たに開設される施設等の障防法非許可・届出事業所で

のみ適用される。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(障防法の規制対象である許可・届出事業所であるか対象外の非許可・届出事業所かの区分)により同じ核種、放射エネルギーの 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。即ち、平成17年6月の医療法施行規則の一部を改正する省令(医政発第0601006号)にて、「放射性同位元素であって薬事法第2条15項に規定する治験の対象とされる薬物のうち、陽電子放射断層撮影装置による画像診断に用いるものについては陽電子断層撮影診療用放射性同位元素に、その他のものについては診療用放射性同位元素にそれぞれ追加されることとなった。」

ここであげられる放射性同位元素である治験薬とは診断用放射性医薬品や治療用放射性医薬品に該当する治験薬の本体自体が RI であるものを想定していると考えられ、今回、検討している探索的臨床試験の AMS 利用で用いる標識用のごく微量の 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と考えられた。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。

医療法

放射性医薬品や放射性薬剤(治験薬を含む)がヒトに投与された後は、医療法の規制をうけるべきである。しかしながら、RIもしくは微量の RI で標識された薬剤が投与された被検者からの試料の採取やその廃棄に関してその扱いを整理しておく必要がある。

薬事法

平成17年の放射線障害防止法の改正において、同法施行令に、医薬品の外、薬事法に基づく治験薬についても適用除外する規定を設けた。医療法は、放射線障害防止法と整合を図る改正を行い、診療用放射性医薬品の定義に、従来の医薬品に治験薬を追加して、医療機関における患者に投与する放射性薬剤の安全管理を図る規制形態に改正されている。一方、治験薬や臨床研究に用いる薬剤は、薬事法における医薬品と見なされない。そのため、治験薬に関しては、先の放射線障害防止法と連動した薬事法上の改正が行われなかった。従って、治験薬の製造過程・工

程では、薬事法の規制下で、かつ、放射線障害防止法との二重規制で規制、管理されている。しかしながら、この2つの法は放射線の扱いに関しては相反した性格・目的を有している。すなわち放射線障害防止法は、一般公衆や作業従事者の放射線被曝を防護する目的の法令であることから、放射性物質を人体に投与することを非とする法律である。一方で薬事法は薬物を人に投与することを前提する法律である。従って、放射性物質という物の取扱についてこの2つの法律間での乖離が生じている。

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によるマイクロドーズ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。

探索的臨床試験を治験として推進する上での放射線に関する規制に関わる提言

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、薬事法の項で記述したように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と考える。

1. 提言に関する具体的な根拠

本提案の根拠として、放射性医薬品及び治験薬の患者又はボランティアに対する適用は、何れも薬事法及び医療法に基づく医療行為と解釈される。それらについて以下に述べる。

1) 薬物を対象とする治験は薬事法の規制、管理で実施されている。

「治験」は、薬事法第2条第15項に規定されているように、第14条第3項の規定により提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいい、同法第80条の2(治験の取扱い)の規定による治験計画(薬事法施行規則第66条の3(薬物に係る治験の計画の届出))に基づいて実施すると規定している。このように、治験については厚生労働大臣の事前の届出に基づき実施される。また、治験に伴って生じた副作用等についても、施行規則第273条による報告義務が求められている。従って、治験は、薬事法の規制、管理で実施される。

2) 放射性薬物の治験における安全性及び有効性の評価は、被験者等の放射線による影響も含めた検討が必要である。

放射性医薬品の製造承認の申請に係る臨床試験の資料を収集する目的とする臨床試験は、薬物の品質、安全性及び有効性が客観的に評価される試験成績を得ることである。特に強調されるべきことは、放射性被験薬の予定される効能又は効果が、放射線によって診断又は治療への便益性に基づく特徴がある。また、用法又は用量においても放射線による患者の便益と損失のバランスに基づいて決定される。その例として、放射性医薬品に係る用法又は用量は、成人の体重(例えば、60kg)に対する放射線量(主に MBq)で規定されている。放射性医薬品の特徴は、それ自身の物質量は極微量であるため、安全性評価においては、薬物の毒性よりも添加物の変質、細菌や発熱性物質の混入を考慮すべきことである。さらに、放射線毒性(人体への影響)の評価も重要になる。医療被ばくの線量限度は設けられていないが、臨床データにおける治験薬の有効性及び安全性の評価においては、放射線の人体影響、医療被ばくの防護の最適化が考慮されるべき重要な因子である。従っ

て、医療における放射線の管理においては、単に使用場所の構造設備等の規制に限定されるべきではなく、患者等に適用する放射線量(又は放射線量)を基盤とした、放射性物質を取り扱う医療従事者等の被ばくを含めた総合的な管理形態が必要と思われる。

3) 放射性治験薬に係る治験を実施する医療機関の体制について

治験を実施するにあたっては、薬事法施行規則第269条(薬物に係る治験計画の届出)第1項第7号で、医療機関ごとに治験責任医師を定めて、第8号に「治験に係る責任体制を確立することが規定されている。また、治験にあたって医療機関における倫理委員会の承認も求められている。このように、治験実施に当たっては医療機関の組織的に確立した体制下で実施される。”病院、診療所又は助産所の開設及び管理に必要な事項並びにこれらの施設の整備を推進するために定めることにより、医療を提供する体制の確保を図り、もって国民の健康の保持に寄与することを目的とする。”の医療法の目的において、治験においても医師主導による医療行為と位置づけられる。

4) 医療機関における放射線管理について

医療機関における放射線管理は、医療法施行規則第4章「診療用放射線の防護」(医療法施行規則第24条から第30条の27)において規制している。なお、現在、医療法施行規則第24条の第7号を「病院又は診療所に、医薬品である密封されていないもの(以下「放射性同位元素」という。)を備えようとする場合」から「病院又は診療所に、医薬品及び治験に供する被験薬である密封されていないもの(以下「放射性同位元素」という。)を備えようとする場合」に改正されている。

5) 厚生労働省の関係法令で一元的規制、管理するための方策

医療機関において放射性治験薬を使用する場合の放射線の規制及び管理は、該当する医療法において整備されている。一方、治験薬を提供する者、すなわち、治験申請者の放射性薬物の取扱を規制する薬事法の放射線規制、管理する関連法令としては、放射性医薬品の製造及び取扱規則がある。本規則第1条第1号の放射性医薬品の定義を「放射線(原子力基本法(昭和30年法律第186号)第3条第5号に規定する放射線をいう。以下同じ。)を放出する医薬品であって、別表第1に掲げるもの」と規制し、“別表第1に掲げるもの”を除き、ほぼ放射線障害防止法施行令第2条第1項に規定する「放射性同位元素」に準拠した規定である。従って、薬事法の項で記述した放射線障害防止法施行令の「放射性同位元素」の除外との整合性を図るため、「放射線を放出する医薬品であって、別表第1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」に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。

【根拠法令等】

1) 放射線障害防止法政令第1条(放射性同位元素の定義)「…次に掲げるものを除く。」

- ・ 第2号「薬事法(昭和35年法律第145号)第2条第1項に規定する医薬品及びその原料又は材