

料であって同法第13条第1項の許可を受けた製造所に存するもの」

- ・ 第3号「医療法（昭和23年法律第205号）第1条の5第1項に規定する病院又は同条第2項に規定する診療所（次号において「病院等」という。）において行われる薬事法第2条第15項に規定する治験の対象とされる薬物
- ・ 第4項「前2号に規定するもののほか、陽電子放射線断層撮影装置による画像診断に用いられる薬物その他の治験又は診断のために医療を受ける者に対して投与される薬物であって、当該治療又は診断を行う病院等において調剤されるもののうち、文部科学大臣が厚生労働大臣と協議して指定するもの
- ・ 第5号「薬事法第2条第4項に規定する医療機器で、文部科学大臣が厚生労働大臣又は農林水産大臣と協議して指定するものに装備されているもの」

## 2) 薬事法第2条（定義）

- ・ 第1項「この法律で「医薬品」とは、次の各号に掲げるものをいう。」
  - ・ 第1号「日本薬局方に収められているもの」
  - ・ 第2号「人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、器具器械（歯科材料、医療用品及び衛生用品を含む。以下同じ。）でないもの（医薬部外品を除く。）」
  - ・ 第3号「人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、器具器械でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）」
- ・ 第15項「この法律で「治験」とは、第14条第3項（同条第9項及び第19条の2第5項において準用する場合を含む。）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う。」

## 3) 薬事法第14条（医薬品等の製造の承認）

- ・ 第1項「厚生労働大臣は、医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。）、医薬品部外品（厚生労働大臣が基準を決めて指定する医薬部外品を除く。）、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療用具（厚生労働大臣の指定する医療用具を除く。）につき、品目ごとにその製造について承認を与える。
- ・ 第2項「（省略）」
- ・ 第3項「第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。」
- ・ 第4項～第7項「（省略）」

4) 薬事法第80条の2 (治験の取扱い)

- ・第1項「治験(薬物を対象とするものに限る。以下この条において同じ。)の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従って行わなければならない。」
- ・第2項「治験を依頼しようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。ただし、厚生労働省令で定める場合は、この限りでない」
- ・第3項「前項の規定による届出をした者(当該届出に係る治験の対象とされる薬物につき初めて同項の規定により届出をした者に限る。)は、当該届出をした日から起算して30日を経過した後でなければ、治験の依頼をしてはならない。この場合において、厚生労働大臣は、当該届出に係る治験の計画に関し保健衛生上の危害の発生を防止するために必要な調査を行うものとする。」
- ・第4項「治験の依頼を受けた者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験をしなければならない。」
- ・第5項「治験を依頼した者は、厚生労働省令で定める基準<sup>1)</sup>に従って、治験を管理しなければならない。」
- ・第6項「治験を依頼した者は、当該治験の対象とされる薬物について、当該薬物の副作用による者と疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験の対象とされる薬物の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」
- ・第7項「厚生労働大臣は、治験が第4項又は第5項の基準に適合するかどうかを調査するために必要があると認めるときは、治験の依頼をし、若しくは依頼を受けた者その他治験の対象とされる薬物を業務上取り扱う者に対して、必要な報告をさせ、又は当該職員に、病院、診療所、飼育動物診療施設、工場、事務所その他治験の対象とされる薬物を業務上取り扱う場所に立ち入り、その構造設備若しくは帳簿書類その他の物件を検査させ、若しくは従業員その他の関係者に質問させることができる。」

1) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

第三章 治験に関する基準

第一節 治験依頼者による治験の管理に関する基準

(治験薬の管理)

第16条 ・・省略

(治験薬の交付)

第17条 治験依頼者は、治験薬の品質確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された 治験薬を実施医療機関に交付しなければならない<sup>注1)</sup>。

2 ・・省略

注1)○ 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施設基準(治験薬GMP)について(平成9年3月31日薬発第480号)

厚生省薬務局長から各都道府県知事宛

医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年3月27日 厚生省令第28号。以下「GCP省令」という。)第17条において、「治験依頼者は、治験薬の品質の確保のために必要な構造設備を備え、かつ、適切な製造管理及び品質管理の方法が採られている製造所において製造された治験薬を実施医療機関に交付しなければならない。」とされているところである。これを受けて、治験薬を製造する際に遵守すべき、適切な製造管理及び品質管理の方法の基準及び必要な構造設備の基準を、別添の「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)として定めたので、通知する。

(以下省略)

- ・第8項「前項の規定による立入検査及び質問については、第69条第5項の規定を、前項の規定による権限については、同条第6号の規定を準用する。」
- ・第9項「厚生労働大臣は、治験の対象とされる薬物の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、治験の依頼をしようとし、若しくは依頼した者又は治験の依頼を受けた者に対し、治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行うことができる。」

- ・第10項「治験の依頼をした者又はその役員若しくは職員は、正当な理由なく、治験に関してその職務上知り得た人の秘密を漏らしてはならない。これらの者であった者についても同様とする。」

5) 薬事法施行規則第66条の3（薬物に係る治験計画の届出）

・第1項「治験（薬物を対象とするものに限る。以下この条から第66条の7までにおいて同じ。）の依頼をしようとする者は、あらかじめ、治験計画に関し、次の事項を厚生労働大臣に届け出なければならない。」

- ・第1号「治験の対象とされる薬物（以下「被験薬」という。）の成分及び分量」
- ・第2号「被験薬の製造方法」
- ・第3号「被験薬の予定される効能又は効果」
- ・第4号「被験薬の予定される用法及び用量」
- ・第5号「治験の目的、内容及び期間」
- ・第6号「治験を行う医療機関の名称及び所在地」
- ・第7号「治験を行う医療機関ごとの治験に係る業務を統括する医師又は歯科医師（以下この条において「治験責任医師」という。）の氏名及び職名」
- ・第8号「治験責任医師の指導の下に治験に係る業務を分担する医師又は歯科医師である場合にあっては、その氏名及び職名」
- ・第9号「治験を行う医療機関ごとの予定している被験薬及び被験薬と比較する目的で用いられる医薬品又は薬物その他の物資の交付数量」
- ・第10号「治験を行う医療機関ごとの予定している被験薬者数」
- ・第11号「被験薬を有償で譲渡する場合はその理由」
- ・第12号～第15号「（省略）」
- ・第2項「前項の届出には、被験薬の毒性、薬理作用等に関する試験成績の概要その他必要な資料を添付しなければならない。」

6) 薬事法施行規則第66条の4（薬物に係る治験の計画の変更等の届出）

7) 薬事法施行規則第66条の5（薬物に係る治験の計画の届出等の手続き）

「治験を依頼しようとする者又は治験の依頼をした者が本邦内に住所を有しない場合にあっては、前2条の届出に係る手続きは、治験国内の管理人が行うものとする。」

8) 薬事法施行規則第66条の6（薬物に係る治験の届出を要しない場合）

9) 薬事法施行規則第66条の7（薬物に係る治験に関する副作用等の報告）

「治験の依頼をした者は、被験薬について次の各号に掲げる事項を知ったときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。」

10) 放射性医薬品の製造及び取扱規則第1条（定義）「この省令において、次の各号に掲げる用語の意義は、それぞれ当該各号に定めるところによる。」

- ・第1号「放射性医薬品 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。）を放出する医薬品であって、別表第1に掲げるもの」
- ・第2号～第8号「（省略）」

11) 医療法施行規則第24条（法第15条第3項の厚生労働省令で定める場合）

- ・第7号「病院又は診療所に、医薬品である放射性同位元素で密封されていないもの（以下「診療用放射性同位元素」という。）を備えようとする場合」

早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス  
(案)

医薬品開発支援機構

探索的臨床試験実施に関わる指針（草案）作成委員会

2007年3月

## 「早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス（案）」について

本報告に示される「早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス」（案）は、平成 18 年度厚生労働科学研究「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・大野泰雄氏の委託を受けて、医薬品開発支援機構が実施した業務「探索的臨床試験実施に関わる指針（草案）作成：マイクロドーズ臨床試験を中心に」の成果物として作成したものである。

医薬品開発支援機構は、2004 年に開催された第 19 回日本薬物動態学会年会における辻彰会長の講演により提唱され、同学会の学術的支援のもと設立された有限責任中間法人である。その設立目的に、「医薬品開発を効率的に実施するための仕組みや方法について国内外の調査研究を行い、社員相互の利益を図るとともに、臨床試験の安全で円滑な実施を支援することを目的とする」（定款第二条）とあり、マイクロドーズ臨床試験の実施枠組みの整備も、本法人の設立を提唱した学会会長講演において法人の活動の最重要の目的であるとして提唱された。

今回の委託事業は、同学会および同法人の蓄積してきた学術的基盤の上に立って、同法人理事の一人である杉山雄一が主催する「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」における学術活動の成果<sup>12</sup>を引き継ぎ、同法人に設置した「探索的臨床試験実施に関わる指針（草案）作成委員会」が検討しとりまとめ、成果物としたものである。

本報告は、上記厚生労働科学研究報告書および、一部形式的な修正を加えた上、学術誌「臨床評価」誌に掲載される。このことは契約時において委託者より了承されている。また、本報告は、上記厚生労働科学研究事業が次年度に引き継がれれば、同研究事業の成果物作成のための検討素材として活用されることを前提としている。

今回報告では、いわゆる「探索的臨床試験」の中でも、「マイクロドーズ臨床試験」に焦点を絞ったものであるが、今後、上記厚生労働科学研究事業との協力関係において、本報告に示す指針案の内容、また、マイクロドーズ臨床試験に限定しない早期探索的臨床試験全般のあり方について、本作成委員会および「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」において検討を重ねていくことを予定している。これら検討の経緯は、杉山の分子薬物動態

---

<sup>1</sup>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．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 2006；33(3)：649-50.

<sup>2</sup>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;315-39.

学教室<sup>3</sup>または医薬品開発支援機構<sup>4</sup>のホームページで公開している。

「早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス」(案)が、上記厚生労働科学研究事業報告書、「臨床評価」誌に掲載されることにより、また、上記ホームページでの情報発信を通して、この領域に関心を持つ多くの方々からのご意見を寄せていただけることになり、相互に意見交換を促進していけることを、希望している。

有限責任中間法人医薬品開発支援機構  
探索的臨床試験実施に関わる指針(草案)作成委員会  
委員長 杉山 雄一

---

<sup>3</sup> Available from : <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~sugiyama/index.html>

<sup>4</sup> Available from : <http://www.apdd-jp.org/>

## 医薬品開発支援機構 探索的臨床試験実施に関わる指針（草案）作成委員会

委員長 杉山 雄一 副委員長 栗原千絵子

委員（○印は各分科会長。分科会長以外は五十音順。）

### 【非臨床分科会】

- 馬屋原 宏（(株) 国際医薬品臨床開発研究所）
- 海野 隆（元日本オルガノン株式会社）
- 佐神 文郎（エーザイ株式会社）

### 【動態分科会】

- 杉山 雄一（東京大学大学院薬学系研究科）
- 池田 敏彦（医薬品開発支援機構）
- 大塚 峯三（日本薬物動態学会）
- 加藤 基浩（中外製薬株式会社）
- 辻 彰（金沢大学大学院自然科学研究科）
- 三浦 慎一（三共株式会社 \*2007年4月より第一三共（株））

### 【放射性同位元素・被曝分科会】

- 池田 敏彦（医薬品開発支援機構）
- 井上 登美夫（横浜市立大学医学部）
- 大塚 峯三（日本薬物動態学会）
- 須原 哲也（(独) 放射線医学総合研究所）

### 【品質・CMC分科会】

- 矢野 恒夫（(独) 科学技術振興機構 \*2007年4月より（独）理化学研究所）
- 伊藤 勝彦（(財) 先端医療振興財団）
- 川上 浩司（京都大学大学院医学研究科）
- 残華 淳彦（武田薬品工業株式会社）
- 檜山 行雄（国立医薬品食品衛生研究所）

### 【分析・測定分科会（PET、LC/MS/MS）】

- 須原 哲也（(独) 放射線医学総合研究所）
- 井上 登美夫（横浜市立大学医学部）
- 鈴木 和年（(独) 放射線医学総合研究所）
- 谷内 一彦（東北大学大学院医学研究科）
- 戸塚 善三郎（JCL バイオアッセイ）
- 西村 伸太郎（アステラス製薬株式会社）
- 渡辺 恭良（(独) 理化学研究所）

### 【臨床・倫理分科会】

- 栗原 千絵子（コントローラー委員会）
- 景山 茂（東京慈恵会医科大学）
- 熊谷 雄治（北里大学東病院治験管理センター）
- 藤原 博明（富士クリニカルサポート）
- 渡邊 裕司（浜松医科大学）

# 早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス（案）

## 目次

### 序論

1. はじめに
  - 1.1 目的と定義
  - 1.2 背景
2. 早期探索的臨床試験の意義
  - 2.1 伝統的Ⅰ相試験による新薬開発
  - 2.2 早期探索的臨床試験を利用する新薬開発
3. 早期探索的臨床試験の実施タイミング
  - 3.1 前臨床の過程で実施する早期探索的臨床試験
  - 3.2 早期探索的臨床試験Ⅰ型の実施タイミング
  - 3.2 早期探索的臨床試験Ⅱ型の実施タイミング
4. 規制運用上の論点
  - 4.1 開発段階に応じた安全性と信頼性の保証
  - 4.2 放射性標識体の法的規制とバイオマーカーの探索

### I マイクロドーズ臨床試験

1. 基本的考え方
  - 1.1 定義・適用範囲
  - 1.2 目的
  - 1.3 測定方法
2. 実施の要件とされる非臨床安全性試験
3. 用量設定の方法
4. 放射性標識体による被験者内部被曝の安全性保証
5. 治験薬の品質および安全性の保証
  - 5.1 基本的考え方
  - 5.2 測定方法ごとの留意点
  - 5.3 治験薬の交付
6. 放射性同位元素の授受・運搬・保管・廃棄
  - 6.1 適用法令
  - 6.2 AMS用核種（主として<sup>14</sup>C）

### 6.3 PET用核種（陽電子放出核種：<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O）

## 7. 臨床試験の実施体制

### 7.1 実施体制および審査体制

### 7.2 被験者の選定および適格基準

### 7.3 被験者の同意

### 7.4 被験者に対する補償

## 8. 治験の開始と終了

### 8.1 治験計画届と治験成分記号

### 8.2 中止・終了報告書と開発中止届

### 8.3 治験薬概要書・申請資料における取扱い

## II その他の早期探索的臨床試験

【検討中。本報告の対象外。】

## 早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス（案）（注 0-1, 0-2）

注 0-1：本報告では、マイクロドーズ臨床試験を中心に検討する。その他の早期探索的臨床試験については今回報告の対象外である。

注 0-2：「臨床試験の一般指針」<sup>5</sup>では、伝統的の第 I 相試験と同時またはそれ以降に行われる臨床試験の 1 タイプを「探索的試験」と定義しているため、本ガイダンス案ではこれと区別するために「早期」を付けて「早期探索的臨床試験」と記載する。

## 序 論

### 1. はじめに

#### 1.1 目的と定義

本ガイダンスは、ヒト用医薬品の早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンスである。

薬事法に規定される「治験」において、臨床開発の各段階で採用すべき臨床試験デザインとその目的については、日米欧三極における共通理解に基づき、「臨床試験の一般指針」<sup>5</sup>に示されてきた。しかし今日、欧米規制当局では、同指針に示す「第 I 相試験」よりも前の、前臨床開発の過程で、第 I 相試験以降の開発を進めるべき候補化合物を選択することを目的に、ヒト被験者を対象として早期の探索的な臨床試験を行う際の考え方が示されている<sup>6, 7</sup>。このような臨床試験を、本指針では「早期探索的臨床試験」と定義する。

---

<sup>5</sup> 厚生省医薬安全局審査管理課。臨床試験の一般指針について。平成 10 年 4 月 21 日医薬審第 380 号。

<sup>6</sup> The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) . Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 23 January 2003. ; Revised edition: CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, 23 June 2004.

<sup>7</sup> U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 12 January 2006.

「早期探索的臨床試験」は、以下の二つのタイプに大別できる。

- 薬理作用も毒性も発現しないと考えられる極微量の候補化合物をヒトに投与する「マイクロドーズ臨床試験」（早期探索的臨床試験のⅠ型）
- 薬理作用は発現するが、毒性は発現しないレベルまで投与量を増大させるが、伝統的Ⅰ相試験よりは低用量で実施される臨床試験（早期探索的臨床試験のⅡ型）

いずれの試験も、忍容性まで評価する伝統的Ⅰ相試験と異なり、被験者に毒性が発現する可能性が極めて少ない投与量、及び投与回数によって、候補化合物の薬物動態学的または薬力学的評価を行い、次の開発段階に進める候補化合物を選択することを目的とする。

## 1.2 背景

早期探索的臨床試験は、ヨーロッパ連合（EU）医薬品庁（EMA）における 2003 年 1 月のマイクロドーズ臨床試験に関する position paper<sup>2</sup> 及び米国 FDA における 2006 年 1 月の Exploratory-IND ガイダンスの公表<sup>3</sup>以来、わが国においてもそれらの探索的臨床試験を導入する必要性が学会や産業界から指摘され、2006 年 12 月 25 日の内閣府総合科学技術会議の本会議において、マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験の導入の検討を早急に開始し、2007 年夏までに結論を出すという工程を含む報告書が採択された<sup>8</sup>。

本ガイダンスは、これら早期探索的臨床試験に関し、いくつかの方法を記載している。これらの方法においては、被験者保護と信頼性保証を維持しつつも、治験に係る法令等の適用を柔軟に運用し、可能な限り少ない資源の利用によって、成功する可能性の高い候補化合物を選択するために留意すべき事項を明らかにしている。

## 2. 早期探索的臨床試験の意義

### 2.1 伝統的Ⅰ相試験による新薬開発

新薬開発の初期の段階に早期探索的臨床試験を組み込み、これを活用することによって、新薬開発の効率を高め、資源を大幅に節約できる。このことを理解するために、以下、伝統的Ⅰ相試験による新薬開発の過程と、早期探索的臨床試験を利用した場合の新薬開発の過程とを、効率と資源消費量の面から比較検討する。

まず、伝統的Ⅰ相試験による新薬開発の過程では、典型的な場合、類似の分子構造

---

<sup>8</sup>内閣府総合科学技術会議。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（案）。平成 18 年 12 月 25 日。

をもつ多種類の候補化合物が合成される。これらの候補化合物は、基本的分子構造が類似しているが、側鎖が異なるなどの理由から、物理化学的性質や、吸収、分布、代謝、排泄等の薬物動態学的諸性質が異なり、従って薬理作用の強度や持続時間も異なる。これら多数の候補化合物の中からヒト用医薬品として最も優れた候補化合物を選択する目的で、各候補化合物について、実験動物および *in vitro* の各種薬物動態学的パラメーター（吸収性、代謝安定性、生体膜透過性、蛋白結合性、薬物間相互作用の程度、その他）および、各種薬理学的パラメーター（例えば受容体との結合性、酵素活性への影響、毒性、その他）が比較され、大部分の不適切な候補化合物がふるい落とされ、通常 1 個（時に複数）の最も有望な候補化合物が選択される。この通常 1 個の候補化合物は大量に合成され、次のステップである有効性と安全性を確認するための一連の非臨床試験に供される。伝統的Ⅰ相試験の実施はこれら一連の非臨床試験の成績により実施が裏付けられる。

伝統的Ⅰ相試験は通常、健康な志願者を用いて行われ、通常、用量が漸増され、最終的には最大耐量まで投与される。このような高い用量のⅠ相試験の実施を裏付けるための非臨床試験は当然種類が多くなり、投与量も高く、投与期間も長くなる。

これら伝統的Ⅰ相試験の実施を裏付ける非臨床試験の種類や投与期間は、ICH-M3 ガイドライン（臨床試験の実施のための非臨床試験の実施時期）<sup>9</sup>に記載されている。これらの試験は、どの器官が毒性の標的器官であるかを理解し、臨床用量と毒性用量との間の安全域を推定し、ヒトにおける薬物動態学的あるいは薬力学的パラメーターを予測し、さらにヒトに対して安全な初回投与量を決定することが可能になるようにデザインされる。

このようなⅠ相試験において、高い用量まで候補化合物を投与される被験者の安全性を保証するためには、非臨床安全性試験では動物に明白な毒性が発現するか、もしくは一部の動物が死亡するまでの大量の候補化合物の投与が要求される。従って、これら一連の非臨床安全性試験は通常、資源大量消費的な過程であり、キログラム単位の候補化合物と多数のげっ歯類及び非げっ歯類動物を消費するだけでなく、多種多様な検査を実施するために、長期（平均約 1 年半）の時間と大量の人的物的資源を消費する。

このように莫大な資源を消費して候補化合物の選択が行われ、臨床試験に進められるにもかかわらず、殆どの候補化合物は、Ⅰ相試験の終了時点もしくは更に後期の臨床試験の過程で臨床開発が中止される。米国のデータによれば、新規有効成分（NCE）として研究用新薬申請（IND）され、臨床試験が開始された候補化合物のうち、市販承

---

<sup>9</sup>厚生省医薬安全局審査管理課長通知。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の改正について。平成 12 年 12 月 27 日医薬審第 1831 号。（医薬品非臨床試験研究会監修。医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2002。薬事日報社 2002。）

認申請にまでこぎつけるものの割合は 10%に満たない<sup>10</sup>。

臨床試験開始後の新薬開発の成功率がこのように低くなるいくつかの理由のうち最大の理由は、伝統的新薬開発の過程では、臨床試験に入る前のスクリーニングの過程で、各種薬物動態学 (PK) 的あるいは薬力学 (PD) 的エンドポイントの確認が、主として動物の試験系を用いて行われるためであると考えられている。この結果、選ばれた候補化合物の PK 的あるいは PD 的諸性質が、試験された動物では適切とみなされても、種差によりヒトには必ずしも適切ではない場合もあり、これらの候補化合物は結局放棄される。このように動物試験及び臨床試験に莫大な資源と時間が投資され、結局無駄に捨てられているのも現実である。

## 2.2 早期探索的臨床試験を利用する新薬開発

一方、本ガイダンスに記載された早期探索的臨床試験の利用による新薬開発過程では、新薬開発のできるだけ早期の段階、すなわち、有力な候補化合物が数個から 10 個未満程度残った段階で早期探索的臨床試験を実施し、これらの候補化合物に関するヒトの PK・PD 情報を得た上で、ヒトに対し最も優れた PK・PD 的諸性質を持つ候補化合物を選択して本格的臨床試験に進む。従って当然のことながら、早期探索的臨床試験を利用した新薬開発過程では、それ以降の臨床開発の成功確率が高まることが期待される。

このような早期探索的臨床試験には、ヒトに薬効も毒性も生じないようなごく微量の候補化合物を投与するマイクロドーズ臨床試験 (早期探索的臨床試験の I 型) と、薬効は発現するが、毒性は発現しないと考えられる低い用量を投与する場合 (早期探索的臨床試験の II 型) とがある。

早期探索的臨床試験の I 型は、主として薬物動態学的パラメーターを用いてスクリーニングが行われる場合 (注 2.2-1) に有効な手段であり、近年の AMS (accelerator mass spectrometry、加速器質量分析法)、PET (positron emission tomography、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の発達 (注 2.2-2) によって初めて可能になった方法である。

注 2.2-1：主として薬物動態学的パラメーターを用いてスクリーニングが行われる場合とは、例えば、ヒトで最適な半減期を示す化合物、高いバイオアベイラビリティを示す化合物、腎排泄型あるいは肝代謝型の化合物、ヒトで最適な吸収および変換効率を示すプロドラッグ等、複数の候補化合物から目的に応じて選ぶ場合などがこれに相当する。

---

<sup>10</sup> Kola L, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004;3(8):711-15.

注 2.2-2 : AMS および PET では放射性同位元素で標識した化合物を必要とするが、LC/MS/MS では非標識化合物 (すなわち cold の化合物) を使用し、先の 2 つの手法よりも測定感度は劣る。しかしながら、薬物動態学的パラメーターを用いてスクリーニングが行われる場合、血中濃度—時間曲線のピークの高さ (Cmax)、あるいは血中濃度の持続時間(T1/2)、血中の暴露 (血中濃度—時間曲線下面積 ; AUC) に関しては、おおよその情報が得られれば目的は達成されるので血中薬物濃度の測定に必ずしも AMS レベルの超高感度を必要としない場合もある。このような場合には従来のものより高感度に設定した LC/MS/MS を用いたマイクロドーズ臨床試験が可能であると考えられる。またその方が放射性標識化合物の合成に要する費用と時間が不要となるため、はるかに経済的かつ効率的である<sup>11</sup>。例えば、1) 経口用エステル型プロドラッグであって、薬効を発揮する薬理活性体部分は共通で、エステル結合する相手が少しずつ異なる一群のプロドラッグの中から、ヒトで最も良い薬理活性体の薬物動態学的特性を示すプロドラッグを選ぶ場合、2) 一連の化合物群の中から腎機能、あるいは肝機能変動の影響の受け方を小さくするために、尿排泄クリアランス、肝クリアランスのバランスの適切な化合物を選択する場合などの例をあげることができる。

一方、早期探索的臨床試験の II 型は、複数の候補化合物からの最適化合物のスクリーニングをヒトの薬力学的情報を得て行う方法である。ヒト組織を用いた *in vitro* スクリーニング系やヒト遺伝子導入動物を用いた *in vivo* の試験系が進歩した結果、過去 10 年ほどの間に、試験系の動物とヒトとの薬物動態学的種差による臨床開発の中止の割合は減少したといわれており、いまや臨床開発の中止の最大の原因はヒトで薬効が証明されないか、先行品あるいは競合する他社製品と比較して薬効的に優位でないことであるといわれている<sup>10</sup>。新薬開発の過程で最も多額の開発費用と長期の時間を必要とする段階は薬効を検証する後期第 II 相及び第 III 相試験の段階であり、このような臨床試験の後期に入ってから臨床開発の中止は製薬企業に莫大な損失をもたらす。従って、第 I 相試験よりも前の段階でヒトの薬力学的情報を得て候補化合物のスクリーニングを行い、薬力学的に最も有望な候補化合物について本格的臨床開発を開始できる方法があれば、製薬企業にとってその有用性は計り知れない。早期探索的臨床試験の II 型はそのような方法として強く期待されている。

早期探索的臨床試験は、以下のような多くの有用な目的に役立つと考えられる :

- ヒトの特定の治療標的に作用するようにデザインされた一群の化合物の中から、PK 及び PD 的な諸性質に基づいて、最も有望な候補化合物を選択する。
- ヒトの薬物動態 (PK)に関する重要なデータを入手する。
- ヒト特異的代謝物を早期に発見することにより、本格的臨床試験に進んでか

<sup>11</sup>山根尚恵, 戸塚善三郎, 杉山雄一, 山崎晃, 熊谷雄治. マイクロドーズ投与における LC/ESI-MS/MS を用いたヒト血漿中薬物濃度測定. 第 54 回質量分析総合討論会講演要旨集 2006:28-29.

らそのような代謝物が発見されることによる臨床開発の中断及びこのような中断による機会損失の発生を未然に防ぐ。

- *in vitro* あるいは動物の試験系で確立された作用機序(例えば受容体との結合性あるいは酵素の阻害等) がヒトにおいても同様に認められるかどうかを確認する。
- 種々の画像診断技術を用いて、特定の化合物の生体内分布の特徴を検討し、候補化合物のスクリーニングに役立てる。
- 分子イメージング手法により受容体占有率を測定して臨床最適用量を推定する。

新薬開発過程に早期探索的臨床試験を適切に組み込むことにより、以下のような効果が期待される：

- 新薬開発過程の早期に、開発を継続するために有望な候補化合物を選択し、有望でないものを排除するのに役立つ。
- 有望な候補化合物を選択するための試験に必要な候補化合物の必要量を削減できる。
- 複数の候補化合物から一つに絞り込むことによって、臨床試験に入るまでに必要な非臨床試験の試験数、及び使用動物数をトータルとして削減し、前臨床研究にかかる期間を短縮し、開発費用を削減できる。
- 新薬開発過程で必要なヒト被験者数をトータルとして削減できる。
- 開発に成功しそうな候補化合物によるヒトの高用量曝露を削減できる。
- 新薬開発の成功率を高め、承認申請までの費用を削減できるとともに有用な医薬品を患者のもとに提供可能となる。

### 3. 早期探索的臨床試験の実施タイミング

#### 3.1 前臨床の過程で実施する早期探索的臨床試験

前臨床における初期の医薬品開発は、ターゲットとなる酵素や受容体を特定しスクリーニング方法が確立されたいわゆる萌芽的ステージ、多くのスクリーニングヒット化合物が得られたステージ (スクリーニング段階)、ヒット化合物に有機化学的な構造変換を加え、何種類かのリード化合物が得られたステージ (Hit to Lead 段階)、リード化合物にさらに構造変換を加え、最適化する段階 (リード最適化段階)、絞り込みされてきたいくつかのリード化合物から開発候補品を選択する段階 (候補品選択段階) に大きく分けられる。また、それぞれの段階における検討はすべて *in vitro* 実験あるいは *in vivo* 動物実験により行われる。*in vitro* 実験ではヒト型酵素あるいは受容体の発現系が用いられることもあるが、これらの実験結果や実験動物で得られた結果から丸ごとのヒトに

おける薬効・毒性を正確に予測するには不十分である。従来では開発候補品となってからヒトにおける試験が実施されてきたが、より早い段階でのヒト試験実施により、プロジェクトの成功確率が高くなると考えられる。

また、成功確率を上げる利点があるばかりではなく、プロジェクトが将来有望ではないことが判明して中止された場合にも I 型および II 型早期探索臨床試験から得られた結果に基づき、研究開発資源を別プロジェクトに振り向け、研究開発資源の有効活用を図ることも可能である。

### 3.2 早期探索的臨床試験 I 型の実施タイミング

I 型の早期探索臨床試験をリード最適化段階あるいは候補品選択段階で実施することは、1) ヒトにおける薬物動態（特に血漿中濃度）が不適切か否か、動物実験では予測し難い場合、2) ヒトで奏功部位に到達するかどうか予測し難い場合、3) 代謝経路（代謝物）の違いが毒性の種差の原因となる可能性がある場合、4) ヒトにおいてより理想的な体外排泄経路（胆汁排泄と尿中排泄が同等に働く）を求める場合、5) 以上の項目をいくつかの化合物間でヒトにおいて比較したい場合（カセット投与を含む）、などで有用であると考えられる。I 型の早期探索臨床試験では薬効・毒性（生物学的応答）を直接に知ることはできないが、薬物濃度－生物学的応答の関係式を確立し、低投与量から高投与量への外挿を行うことにより生物学的応答の程度を予測できると考えられる。なお、I 型早期探索臨床試験によって開発候補品が選択された場合、続いて第 I 相試験が実施されることになるが、第 I 相試験のプロトコール策定には I 型早期探索臨床試験で得られた結果が有効に活用できる。

### 3.3 早期探索的臨床試験 II 型の実施タイミング

スクリーニング法には、臨床試験で有効性が実証済みの標的や、臨床成績と相関性のある動物評価モデルで有効性が実証済みの標的、更には、未だヒト臨床での有効性が未確立の新規な標的があり、大別するとこれら 3 つの標的を対象にスクリーニング研究は行われる。特に 3 番目の新規な標的を対象とする場合は大型製品化への期待は大きいものの、ヒト臨床の効果などは推測し難く、当然、開発リスクが高い。このような場合や、薬物動態が極めて非線形である場合や、ヒト受容体の薬物濃度に対する応答が不明の場合、II 型の早期探索臨床試験はこれらの情報を得るのに有用と考えられる。II 型の早期探索臨床試験は、リード最適化段階よりもむしろ候補品選択段階で 2～3 の候補化合物のスクリーニングを目的に実施されると考えられ、さらに有望な一つの化合物について実施することにより、開発候補品の生物学的応答に関する特性を知るために良いし、開発候補品として選択されたものについて実施することにより、当該化合物がヒトで期待された効果を発揮するか否かを見極めるために良いと考えられる。

## 4. 規制運用上の論点

### 4.1 開発段階に応じた安全性と信頼性の保証

本ガイダンスの対象となる「早期探索的臨床試験」は、I型・II型のいずれも以下のような特色を持っている：

- 通常の（ICH-M3 ガイドラインに記載される非臨床試験の実施を前提とする）第I相試験よりも前の開発段階で実施される。
- 通常の第I相試験よりも被験者数が限定されている。
- I型のマイクロドーズ臨床試験の曝露量が最小限であるのは当然として、薬効発現量まで投与するII型でも通常の第I相試験の場合と比較すると曝露量は最小限にとどめられている。
- 患者に対する治療もしくは診断の意図を持たない、研究目的の臨床試験である。
- 化合物のスクリーニングを目的とする、1回限りの試験である。
- 被験者の安全が厳重に管理された条件下で実施される臨床試験である。
- 製造物としての規格や仕様が明確化していない段階ではあるが、被験者の安全性を担保する製造過程の管理のもとに実施される。

このような条件下で実施される臨床試験は、被験者に毒性が発現する可能性が極めて小さく、その後の臨床開発や製造販売後の取扱いを規定する論拠とするものではないため、以下の点から、治験に係る規制上の要件を軽減し、柔軟に運用することが可能である。

- 早期探索的臨床試験のI型では、薬理作用も毒性も発生しないと考えられる極微量が投与されるため、その実施のために必要な非臨床安全性試験は少ない。早期探索的臨床試験のII型では、軽度の薬効が発現するまで投与量が増量されるので、I型の場合よりも多くの種類の、あるいはより長期の非臨床安全性試験が必要であるが、忍容性（MTD、最大耐量）まで求める伝統的な第I相試験に求められる非臨床安全性試験よりは軽減できる場合がある。（GLP<sup>12</sup>体制で実施される非臨床安全性試験の試験項目あるいは検査項目の軽減）
- 早期探索的臨床試験のI型・II型とも、製造物についての規格や仕様について不確実の要素を多く含むが、検証的臨床試験における生産量や製造販売承認後の大量生産を想定した品質確保を必要としない。製造物についての再現性を検証しうる、また最終製剤の当該被験者に対する安全性を確保しうる、製造過程

---

<sup>12</sup> 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月26日厚生省令第21号。

の管理が行われていれば十分である。(治験薬 GMP<sup>13</sup>の柔軟な運用)

- 治験の実施は、当該治験に参加する被験者の安全性を確保し、試験結果の信頼性を確保すべきことは必要不可欠であるが、法令・通知の運用、製造販売承認申請用の資料収集に関する規制上の要件に関してはリスクの程度にみあった軽減が可能である。(GCP<sup>1415</sup>関連規制の柔軟な運用)

このような、開発段階に応じた規制の段階的な運用は、欧米でも検討され、規制が再設計されているところであるが、特に日本においては薬事法上の治験の定義が、製造販売承認申請用の資料収集を目的とする臨床試験に限定されているため、こうした柔軟な規制の解釈・運用が比較的困難な側面がある。その意味からも、早期探索的臨床試験は、その後の臨床開発、市場販売の論拠となる知識を得る目的が少ない臨床試験であるという認識を明確に持って、規制を弾力的に解釈・運用すべきである。

こうした I 型・II 型の早期探索的臨床試験に関わる規制の解釈・運用上の論点については、本ガイダンスの主要な目的として、それぞれの項で具体的に記述する。

#### 4.2 放射性標識体の法的規制とバイオマーカーの探索

マイクロドーズ臨床試験（早期探索的臨床試験の I 型）においては、加速器質量分析法（AMS）、陽電子放射断層撮影法（PET）による、放射性標識体を用いた測定方法がほぼ確立している。AMS においては薬物動態学的情報、PET においては薬物動態学的情報と共に臓器や組織への分布の情報、候補化合物スクリーニングの際の重要な決定要因となる。早期探索的臨床試験の II 型においても、PET を利用した分子イメージング技術の応用によって有用な知見が得られると期待され、こうした技術の開発は、その後の検証的段階の臨床試験における薬効評価のためのバイオマーカーの探索にも有用である。

その一方で、放射性物質に関わる法体系が複雑であることが、放射性標識体を用いる臨床開発の促進を妨げているという認識もある。しかしながら実情としては、本ガイダンスの対象とする臨床試験は、放射性物質の取扱い規制の対象外での実施が可能な場合もあり、また、通常医療において放射性物質の取扱い管理規制を遵守している施設・人員によって実施されるのであれば、本ガイダンスの対象となる臨床試験に特有の規制上の問題は存在しない場合が多い。ただし、特殊な方法、特に新規な方法を用いる場合に

---

<sup>13</sup> 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。

<sup>14</sup> 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号。

<sup>15</sup> 厚生労働省審査管理課長通知。医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について。平成 18 年 9 月 21 日薬食審査発第 0921001 号。