

### C. 安全性プログラムの設計例

薬理および毒性に関する情報は、動物および *in vitro* による前臨床安全性試験から得られる。低分子製剤の前臨床試験は ICH M3、生物製剤の前臨床試験は ICH S6 の指針にそれぞれ従う。本指針に記載した毒性試験には生物製剤に適さないものもある。探索的 IND の申請における毒性評価は、従来型の IND の申請の場合に比べて試験方法が限定される。[14] 前臨床試験パッケージの範囲が縮小される分、探索的 IND 試験の範囲も縮小される。探索的 IND 試験の中には薬理効果を伴うものもあるが、それらは最大耐容量を確立するためのものではない。また、探索的 IND 試験では、薬物ばく露期間が限定される。前臨床試験で実施される安全性試験のレベルは、臨床試験の範囲と目標によって異なる。

試験の設計に合わせて前臨床安全性プログラムを実施する目的は様々である。たとえば、ヒトにおける作用メカニズムの検証、結合親和力もしくは薬物局在化の測定、PK および薬物代謝の評価、新しい治療ターゲットの効果と他の治療法との比較、などが挙げられる。以下の各パラグラフで、3 例について解説する。

#### 1. 薬物動態またはイメージングに関する臨床研究

マイクロドーズ試験は、特定のターゲットの薬物動態またはイメージングを評価するものであり、薬理効果の誘発を目的とするものではない。したがって、被験者に対するリスクはきわめて限定され、このような限定的ヒト対象試験を開始する上で必要な適切な情報を、限定的な前臨床安全性試験を通じて得ることができる。マイクロドーズは、(動物データにより) 被験物質に薬効が生じると認められる用量の 100 分の 1 未満で、最大 100 マイクログラム以下の用量と定義される (造影剤に関しては後者の基準を適用する)。[15] たんぱく質製剤の場合は、合成薬剤とは分子量が異なるため、最大用量は 30 ナノモル以下となる。

現在 FDA では、単回投与のヒト対象試験を推進するにあたって動物での拡張型単回投与毒性試験の採用を容認している。マイクロドーズ試験の場合、*in vitro* による代謝データおよび *in vitro* 薬力学効果に関する比較データの裏付があれば、1 種類の哺乳動物 (オスメス両方) を用いて試験を行うことができる。動物でのばく露経路は、計画している臨床

経路と同一であることが望ましい。これらの試験では、動物への投与後、途中通常 2 日目に検死解剖を行った上で 14 日間にわたって観察を行うことが望ましく、エンドポイントには体重、臨床的症候、臨床化学性、血液の状態および病理組織（高用量によっても病理が見られない場合に限り、高用量と対照）が含まれるのが望ましい。当試験は、毒性効果が発現する最少用量または代案として安全性マージンを確立できるような設計が必要である。安全性マージンを確立するためには、スポンサーは、計画したヒト投与用量を相当に大きな倍数（たとえば、100 倍）で増量しても被験動物に副作用が生じないことを証明する必要がある。臨床試験で試用する用量は、動物と人間の体表面積の割合から換算して決定することができる。薬物動態／薬物力学モデルのデータが利用できる場合は、同モデルを使用して換算することも可能である。

マイクロドーズ試験では、マイクログラム単位の被験物質を一回のみばく露するだけであり、かつこれらのばく露は定常的な環境ばく露と同等のものであることから、定常的遺伝毒性試験は必要とされない。同様の理由により、安全性に関する薬理試験も推奨の対象にならない。

## 2. 薬理作用が認められる用量を検証するための臨床試験

第 2 の例は、候補薬物の薬理効果を検証するための臨床試験である。これらの試験では、安全性の確保にあたり、より広範な前臨床試験の安全性データが必要とされる。しかしながら、当試験の目的には最大耐容量の特定は含まれないため、評価範囲は広範ではあるものの、従来型の IND 申請に比べれば程度は緩やかである。本書添付文書のフローチャートを参照願いたい。

最長 7 日間までの反復投与臨床試験は、毒物動態評価を伴う特定の感受性の高い種を用いた 2 週間の反復投与毒性試験を受けて実施することができる。この試験の目的は、臨床試験での投与量に関し、安全が認められる初回投与量と最大投与量を特定することにある。この目的において対象となる種には通常ラットが使用されるが、他の種を使用することも可能である。げっ歯類の動物での試験に加え、げっ歯類が感受性の高い種として適切な対象であることを確認する目的において、イヌなどの非げっ歯類の動物を用いた試験を行うこともできる。特定のクラスの化合物の対象として最も相応しい対象種がすでに知られて

いる場合は、対象を当該種に限定して試験を行うことができる。確認方法としては、複数の方法がある。げっ歯類での試験で性差が認められない場合、臨床試験において単一の性のみが対象となるときは、第2の種の試験では単一の性のみで試験を行うことができる。

確認試験で使用される動物の数は、統計的に有意な比較を得るために通常必要とされる数よりも少なくてもよいが、げっ歯類と比較した場合に感受性の面で毒性的に著しい差異がないことを確認できるだけの数は確保しなければならない（たとえば、各治療グループごとに非げっ歯類4体など）。この確認試験は、1回分の用量が体表面積で換算したラットのNOAEL[16]値に近いレベルのものを反復して投与する試験であってもよい。または代案として、ラットのNOAEL値と同等の反復用量を最終的な用量とする探索的用量漸増試験の一部として第2の種の試験を組み入れることもできる。ラットのNOAEL値での反復投与回数は、少なくとも、同一のスケジュールに基づく限り、臨床試験における計画投与回数以上とすることが望ましい。また、投与経路は予定した臨床経路と同一とし、毒性動態測定によってばく露評価を行うのが望ましい。エンドポイントについては、げっ歯類で測定されたものと同じのエンドポイントを再度第2の種の試験で評価することになる。確認試験のデータにより、げっ歯類の動物の感受性の程度が低いと判断されるときは、ヒト対象試験で使用する用量を決定するため、第2の種の動物において2週間の反復投与毒性試験を実施する。この試験には、体重、臨床的症状、臨床化学性、血液の状態および病理組織等の測定が含まれる。

マイクロドーズ試験とは対照的に、高用量または反復用量を評価するための臨床試験では、被験薬としての各候補薬物は安全性薬理の評価を行う必要がある。[17] 中枢神経系および呼吸器系の評価はげっ歯類による毒性試験の一部として実施することができ、また心臓血管系の安全性薬理はイヌを中心とする非げっ歯類動物によって評価することができる上、確認試験または用量漸増試験の一部として試験を行うことができる。

一般に、この種の探索的INDに属する各製剤においては、試験対象の母集団（例、末期患者など）または被験薬にとって不都合がない限り、潜在的な遺伝毒性の試験を行うことが望ましい。遺伝毒性試験には、5種の試験菌すべてを使用して代謝活性化[18]の存在下と非存在下で行う細菌変異定量および*in vitro*（細胞遺伝学的アッセイまたはマウス・

リンパ腫細胞のチミジン・キナーゼ遺伝子変異アッセイ) または in vivo のいずれかによる染色体損傷試験が含まれる。in vivo 試験は、げっ歯類動物による反復投与毒性試験と同時に小核試験を行ってもよい。この場合、高用量としては、最大耐容量または限界用量を用いる。

前臨床プログラムの結果は、臨床試験における初回投与量と最大投与量を特定する目的に使用することができる。初回投与量は、高感受性種の動物に対して mg/m<sup>2</sup> ベースで 2 週間行った毒性試験の結果による NOAEL 値の 1/50 以下の値になることを想定する。臨床投与量は、以下の値のうち最も小さいものを最大投与量とする。

- mg/m<sup>2</sup> ベースによる 2 週間のげっ歯類試験から得られた NOAEL 値の 1/4。
- 2 週間のげっ歯類試験での NOAEL 値における AUC の 1/2、またはラットの NOAEL 値におけるイヌの AUC の 1/2 の、何れか低い方。
- 薬理反応もしくは薬力学反応が発現する投与量、または臨床試験においてターゲットに変調が認められる投与量。
- 望ましくない臨床反応が観察される投与量。

計画した最大臨床投与量の値を引き上げる場合は、事前に FDA に相談の上、FDA の同意を得ることを要件とする。

以上に述べた試験が、薬物にとって最も適切な試験であると認められる。そのほか、他の動物モデル（たとえば、ヒト以外の霊長類）を使用した方がより適切と認められる生物製剤の例がある一方、試験の中にはたんに質製剤に対して実施するには不適切な試験（たとえば、遺伝毒性試験）もある。

### 3. 薬効に関連した作用メカニズムを評価するための臨床研究

第 3 の例は、作用メカニズム (MOA) を評価するための臨床試験である。この手法を促進させるため、FDA は、臨床試験における初回投与量と用量漸増スキームを特定する方法として、代替的あるいは変形的 (modified) な薬効・薬理試験および毒性試験の採用を容認している。たとえば、場合により、薬力学的な臨床評価指標の達成を目的とした投与計画に基づいて 2 種の動物で短期間の変形的な毒性試験ないし安全性試験を行い、その結果に基づいて新しい候補薬物の安全な初回臨床投与量を特定することができる。これらの動

物試験では、新しい化学物質の薬理に基づくメカニズムを示し臨床的有効性を確保する上で重要と思われるエンドポイントが評価される。たとえば、受容体の飽和度や酵素阻害作用が有効性に影響を与えている可能性があるとは判断される場合は、動物試験によってこのパラメーターの特性を把握し、続いて行われる臨床試験のエンドポイントとして使用することができる。動物試験によって決定された投与量及び投与レジメンは、補外推定を加えた上で臨床試験に使用する。場合によっては、臨床試験を前提とした特定の候補薬物を使用し、科学的根拠に基づいて最適種と判断された種であれば、単一の種で試験を行うことも可能である。臨床的に明らかな毒性を生じること自体は非臨床試験が意図する主目的ではないが、臨床安全性を評価する上で重要と判断される有意の参考エンドポイント（例、血液の状態および病理組織）は調査することが望ましい。たとえば、高度の選択性を持って腫瘍関連抗原と結合する抗体についての試験などが、この第 3 のカテゴリーによって実施可能である。抗体ベース製剤の作用メカニズムは、一般的に、抗体の結合性と免疫グロブリンによる機能への影響に関係する。薬理試験および毒性試験は、ばく露における安全性の上限値と潜在的有効範囲内の下限値を共に明らかにすることによって、臨床試験での投与量の選択に関する情報を提供する。これらの投与量は、疾病の動物モデルを基にした薬物の目標血漿中濃度と結びついている。動物試験によってこれらの濃度で毒性が生じないことを示すことにより、安全性の上限レベルを確立することができる。

#### D. GLP の遵守

探索的 IND 申請における安全性を立証するための前臨床安全性試験は、すべて医薬品の安全性試験の実施に関する基準（GLP）（21 CFR Part 58）に基づいて実施することが当然とされる。GLP の規定は、多様にわたる各種試験、被験物質および試験システムを対象に幅広く適用される。スポンサーは、GLP の規定の適用除外を受ける必要がある場合、安全性関連試験の実施に先立って、たとえば治験計画提出前の事前相談などの際に FDA と協議することが望ましい。スポンサーは、GLP の規定から逸脱するすべての事項について、正当な根拠を示さなければならない（21 CFR 312.23(a)(8)(iii)）。

#### IV. 結論

現行の規則では、IND の申請に義務付けられたデータの量に関し、研究の目的、計画したヒト対象試験の具体的内容、および想定されるリスクの判断によってかなり柔軟な対応が

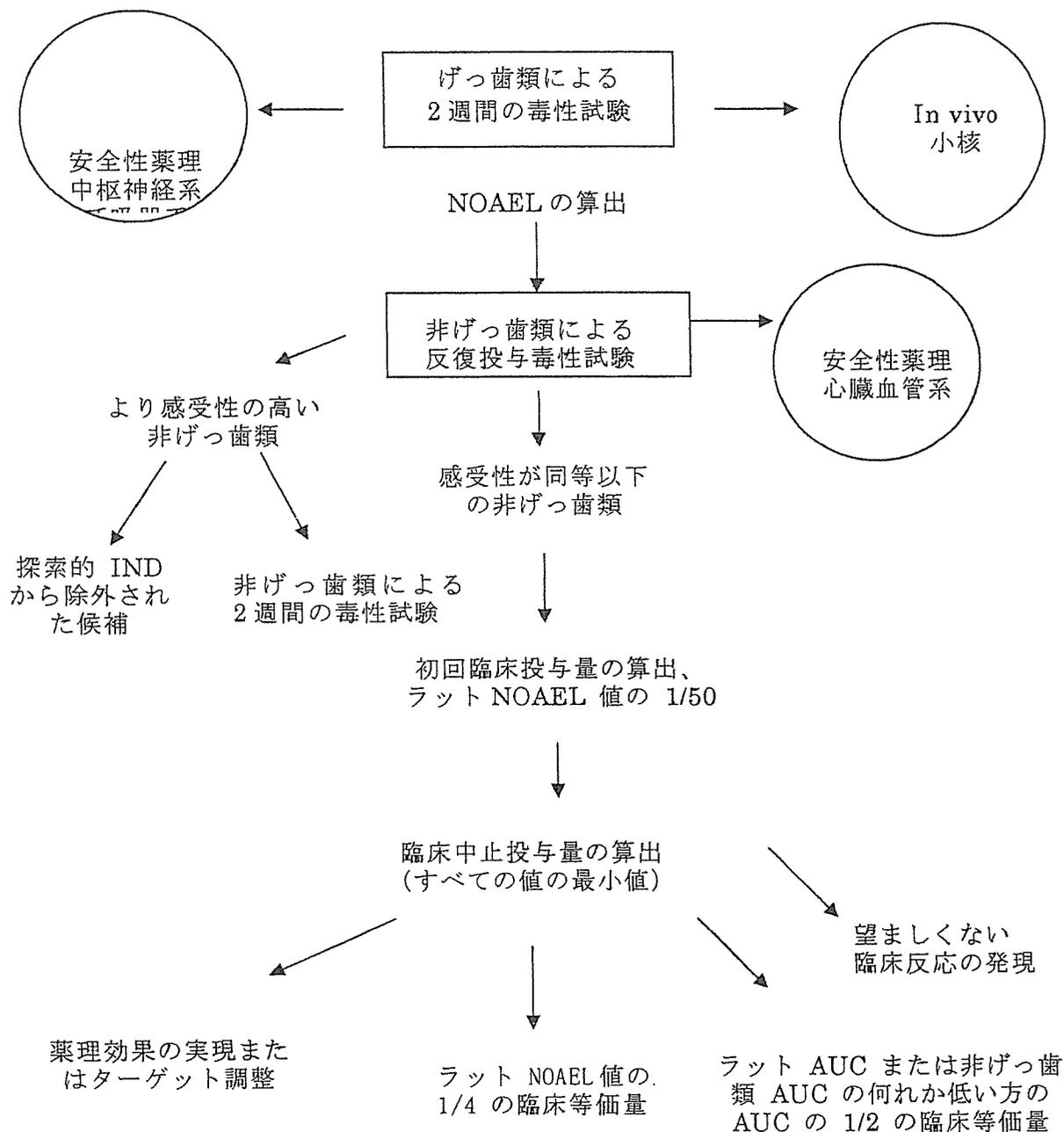
認められている。しかし、各スポンサーは十分にこの柔軟性のメリットを活かしていないのが現状で、本指針に述べるような限定的な初期第1相試験においても、当該試験において必要とされる情報の範囲を大幅に上回る前臨床試験データが提出されるという現象が頻繁に起きている。

本指針の趣旨として一貫していることは、試験にもよるが、探索的 IND 試験を実施するための前臨床プログラムに関する要件は、従来型の IND 試験の場合に比べて緩やかに設定されているということである。これは、本指針が対象とするような候補薬物を準薬理的用量で投与する手法では、従来型の第1相試験に比べて被験者に対する潜在的リスクが低いためである。

現在 FDA では、初期段階の医薬品開発において成功の見込みが薄い被験薬に費消される時間を低減するため、様々な努力を行っている。本指針は、規制上の要件をクリアしながらも、スポンサーがヒト被験者の保護を十分に確保しつつ有望な候補薬物をより効果的に推進することができる探索的手法について述べたものである。

添付文書

薬理活性用量の投与を行う探索的 IND における前臨床毒性試験戦略



---

[1] 本指針は、医薬品評価研究センター（CDER）の新薬オフィス（Office of New Drugs）が作成した。

本指針には、1995年文書業務削減法（44 U.S.C. 3501-3520）に基づいて行政管理予算局による見直しを必要とする情報収集規定が含まれる。本指針における情報の収集は、OMB管理番号 0910-0014 によって承認されている。

[2] 具体的には、本指針の対象は、CDERの規制対象である薬物および特性が十分明らかな一定の治療用生物学的製剤（例、治療用遺伝子組み換えタンパク、モノクローナル抗体など）に限定される。本指針は、ヒト細胞もしくはヒト組織に由来する製剤、血液および血漿タンパク、ワクチンまたは機器としての規制を受ける製品には適用されない。

[3] 「革新か停滞か—新しい医薬品のためのクリティカルパス上に存在する課題と機会」（2004年3月）

[4] 「第1相試験の実施に至る新しい医療化合物は、10年以上にわたる前臨床段階のスクリーニングや評価の成果の結晶であるものが少なくないが、それでもこの中で実際に市場での販売にこぎつけたものは8パーセントに過ぎないと見られる」—「クリティカル・パス報告書」（2004年3月）

[5] 本指針で使用する「候補」または「候補薬物」という用語は、INDに基づいて実施する初期探索的試験での被験薬としての医薬品または生物製剤を意味する。本指針では、他のFDA指針に見られるような製剤と原薬の区別は行わない。

（「製剤」という用語は、ほとんどの指針で、必ずとはいえないまでも一般に有効成分を不活性成分と共に含有する最終投与剤型（たとえば、錠剤、カプセル、溶液など）、またはプラセボとして用いることを目的とした有効成分を含まない最終投与剤型を意味する言葉として使用される。「原薬」は、通常、薬理活性を与え、もしくは診断、治療、鎮静、処置もしくは病気の予防に直接的効果を与えることを意図した成分、または身体の構造もしくはは

機能に作用を及ぼすことを意図した成分を意味する。)

[6] 一般に、これらの種類に属する試験は、小児患者、妊婦および授乳期の女性に対しては実施されない。

[7] サブパート H : 「重篤な疾患あるいは生命の危険を伴う疾病の治療における新薬の加速承認」。なお、FDA 製薬業界への指針：「加速的開発プログラム—指定、開発および申請審査」を併せて参照されたい。

[8] 中止 IND、非活性 IND はいずれも、後の従来型臨床試験において参照データとして使用することができる。

[9] 放射能標識のある候補化合物は、すでにヒトを用いた試験が実施され試験結果が文献で公開されている場合に限り、ヒトに対して薬理効果を持たないことが判明している用量を、基本研究試験において IND の申請なしに投与することができる。これらの基本研究試験は、施設内治験審査委員会 (IRB) および放射性医薬品研究委員会 (21 CFR 361.1) の監視の下に実施される。

[10] 製薬業界への指針：「特性が十分明らかな治療用バイオ技術由来製剤を含む治験用新薬の第 1 相臨床試験申請における申請内容とフォーマット」を参照願う。

[11] 一般に安全と認められる (GRAS: generally recognized as safe) 添加剤は、インターネット上のウェブサイト [<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>] に掲載されたリストに記載されている。また、GRAS の概念について解説した 21 CFR 330.1 も併せて参照願いたい。

[12] 新しい種類の添加剤は、それぞれの使用目的に見合った適格性を具備していなければならない。FDA では、「医薬品添加物の開発を目的とした非臨床試験」に関する指針を発行している。

[13] 脚注 [10] および製薬業界への指針「第2相試験および第3相試験を対象とした IND、化学、製造および管理に関する情報」を参照。

[14] 整合化国際会議 (ICH) の製薬業界への指針「M3: ヒトによって医薬品臨床試験を実施するための非臨床安全性試験」に、従来型 IND における必要要件が記載されている。

[15] 欧州医薬品審査庁 (EMA) による、ヒト用医薬品の評価、「マイクロ・ドーズ単回投与による臨床試験を推進するための非臨床安全性試験」を参照願う (2004 年 6 月 23 日、CPMP/SWP/2599/02Rev 1)。

[16] 最大無毒性量 (NOAEL)

[17] 詳細については、製薬業界への指針「S7A: ヒト用医薬品の安全性薬理試験」を参照。

[18] 詳細については、製薬業界への指針 S2A「医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス」および「S2B: 遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」を参照願いたい。

## マイクロドース試験についてのアンケート調査

(薬物動態談話会)

マイクロドース試験について、今後の活動方針を探るにあたり、皆様のお考えをお聞かせ下さい。

回答は該当する部分を○でご記入し、必要に応じて、余白にご意見をご記入下さい。また、アンケート結果はまとめた結果のみ公表し、個人名や企業名は公表しません。差し支えがありましたら、氏名、所属は記入しなくとも結構です。

質問 1 : 氏名、所属施設について教えてください

氏 名 :

所属施設 :

①大学

②医薬品会社 : 1) JPMA 所属、2) その他

日本での医薬品売り上げ高ランキング :

1) おおよそ 10 位以内、2) 10-20 位、3) 21-30 位、4) その他)

③非臨床試験受託機関 1) ADME 試験、2) 安全性試験、3) TK・PK 分析

④臨床試験受託機関 1) 第 0 相、2) 第 1 相、3) 第 2—3 相

④その他の企業 (業種 : 1) 化学、2) 農薬、3) 化粧品、4) 食品、5) その他)

⑤その他

質問 2 : 専門分野について教えてください。

① トキシコロジー

② 薬物動態学

③ 薬理学

④ 臨床医学

⑤ 臨床開発

⑥ 統計学

⑦ その他 ( )





マイクロドーズ臨床試験に関するアンケート調査回答(薬物動態談話会)  
(重複回答は+で示した)

所属	回答数	43	43	%
大学		0	0	0.0
医薬品企業		31	31	72.1
非臨床試験CRO		5	5	11.6
臨床試験CRO		0	0	0.0
その他(化学・農薬等)		4	4	9.3
その他		1	1	2.3
<b>医薬品企業</b>				
				%
JPMA所属		18	18	75.0
不所属		6	6	25.0
<b>専門分野</b>				
	回答数	43	46	%
トキシコロジー		1	1	2.3
薬物動態		37+2	39	90.7
薬理学		1	1	2.3
臨床医学				0.0
臨床開発		1+2	3	7.0
統計学				0.0
その他		2	2	4.7
<b>薬物動態学会の会員ですか。</b>				
				%
はい		33	33	76.7
いいえ		10	10	23.3
<b>EU GLの有用性</b>				
	回答数	43		%
有用		37+1	38	88.4
有用でない		5+1	6	14.0
<b>日本の対応</b>				
	回答数	41		%
必要なし		33+1	34	82.9
必要なし		7+1	8	19.5

JPMA所属医薬品企業 18社

EU GLの有用性	回答数			%
有用		15+1	16	88.9
有用でない		2+1	3	16.7
<b>日本の対応</b>				
	回答数	17		%
必要あり		13	13	76.5
必要なし		4	4	23.5

JSSX会員 33人

EU GLの有用性	回答数			%
有用		28+1	29	87.9
有用でない		4+1	5	15.2
<b>日本の対応</b>				
	回答数	33		%
必要あり		24+1	25	75.8
必要なし		6+1	7	21.2

JSSX非会員 10人

EU GLの有用性	回答数			%
有用		9	9	90.0
有用でない		1	1	10.0
<b>日本の対応</b>				
	回答数	10		%
必要あり		9	9	90.0
必要なし		1	1	10.0

## マイクロドース試験についてのアンケート調査

(日本トキシコロジー学会)

マイクロドース試験について、今後の活動方針を探るにあたり、皆様のお考えをお聞かせ下さい。

回答は該当する部分を○でご記入し、必要に応じて、余白にご意見をご記入下さい。また、アンケート結果はまとめた結果のみ公表し、個人名や企業名は公表しません。差し支えがありましたら、氏名、所属は記入しなくとも結構です。

質問1：氏名、所属施設について教えてください

氏名：

所属施設：

①大学

②医薬品会社：1) JPMA 所属、2) その他

日本での医薬品売り上げ高ランキング：

1) おおよそ 10 位以内、2) 10-20 位、3) 21-30 位、4) その他)

③非臨床試験受託機関 1) ADME 試験、2) 安全性試験、3) TK・PK 分析

④臨床試験受託機関 1) 第0相、2) 第1相、3) 第2—3相

④その他の企業（業種：1) 化学、2) 農薬、3) 化粧品、4) 食品、5) その他)

⑤その他

質問2：専門分野について教えてください。

① トキシコロジー

② 薬物動態学

③ 薬理学

④ 臨床医学

⑤ 臨床開発

⑥ 統計学

⑦ その他 ( )

質問3：認定トキシコロジストですか。

- ①はい
- ②いいえ

質問4：EUの示したマイクロドース試験は医薬品開発に有用と御いますか。

- ①有用である。
- ②有用でない。

質問5：上の回答の理由（重複回答、positive, negative 両方の回答 OK）

（positive な理由）

- ①微量の被験物質でスクリーニングできる。
- ②医薬品開発を早められる。
- ③経費を節減できる。
- ④科学的に妥当である。
- ⑤拡張型単回投与試験で被験者の安全性を確保できる。
- ⑥拡張型単回投与試験と in vitro/in vivo 薬効薬理試験結果から被験者の安全を確保できる。
- ⑦その他（ )

（negative な理由）

- ①それほど被験物質を少なくできない。
- ②開発期間を意味のある程度に短縮できない。
- ③線形性を担保できず、結果の解釈が困難。
- ④ヒトでの安全性を担保できない。
- ⑤ICH-M3 の基準でも不十分である。（追加すべき試験： )
- ⑥推定臨床用量の 1/100 以下というが、推定臨床用量の設定が困難。
- ⑦それほど候補物質が無い。
- ⑧行政が受け入れるとは思われない。
- ⑨日本の IRB が受け入れるとは思われない。
- ⑩その他の理由（ )

質問6：質問4で有用でないと回答した方について、どのように拡張型単回投与試験のプロトコルを改めたら、良いとお考えでしょうか。（試験結果に基づき、必要な場合には追加実験を行うこと、および、注意深く被験者を観察しながら臨床試験を実施することを前提に、お応え下さい。重複回答 OK です。）

- ①拡張型単回投与試験の観察項目を通常の単回投与試験と同じレベルにする。
- ②単回投与試験無しで実施できるようにすべき。
- ③in vitro 遺伝毒性試験を不要とする。
- ④in vivo 薬効薬理試験（動物種数：1種、2種、それ以上）を不要とする。
- ⑤安全性薬理試験（呼吸・循環・中枢神経系）を不要とする。
- ⑥分布試験を不要とする。
- ⑦その他（）

質問7：米国の案では遺伝毒性試験なしでマイクロドース試験を実施しても良いとされていますが、それについてのお考えをお聞かせ下さい。

- ①ごく微量の薬物を単回でしか使用しないので、遺伝毒性試験は不要である。
- ②遺伝毒性試験は以下の理由が必要である。
  - 1)発ガンの危険を回避するため
  - 2)細胞毒性の評価にも使える
  - 3)その他（）

質問8：今後、我が国でもマイクロドース試験ができるように積極的に取り組むべきと考えますか。

- ①はい
- ②いいえ

理由

- ①必要性が感じられない。
- ②被験者の安全性に危惧がある。
- ③欧米で実施できる。
- ④時期尚早

質問9：その他、ご意見がありましたら、下にご記入下さい。

どうもありがとうございました。

マイクロドーズ臨床試験に関するアンケート調査回答（日本トキシコロジー学会）  
（重複回答は+で示した）

所属	回答数	76	78	%
大学		0	0	0.0
医薬品企業		60	60	77.9
非臨床試験CRO		5+1	6	7.8
臨床試験CRO		1+1	2	2.6
その他（化学・農薬等）		7	7	9.1
その他		3	3	3.9
				%
JPMA所属		44	44	88.0
不所属		6	6	12.0
				%
専門分野	回答数	81	88	%
トキシコロジー		58+9	67	82.7
薬物動態		5+2	7	8.6
薬理学		5+4	9	11.1
臨床医学		0	0	0.0
臨床開発		1+2	3	3.7
統計学		1	1	1.2
その他		1	1	1.2
				%
認定トキシコロジストですか	はい	21	21	26.6
	いいえ	58	58	73.4
				%
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		%
必要あり		59	59	75.6
必要なし		19	19	24.4

JPMA所属企業

EU GLの有用性	回答数	45	46	%
有用		34+1	35	77.8
有用でない		10+1	11	25.0
				%
日本の対応	回答数	43		%
必要あり		32	32	74.4
必要なし		11	11	25.6

認定トキシコロジストの回答

EU GLの有用性	回答数	20		%
有用		16	16	80.0
有用でない		4	4	20.0
				%
日本の対応	回答数	19		%
必要あり		15	15	78.9
必要なし		4	4	21.1

認定トキシコロジストでない者の回答

EU GLの有用性	回答数	58		%
有用		45+1	46	79.3
有用でない		11+1	12	20.7
				%
日本の対応	回答数	58		%
必要あり		43	43	74.1
必要なし		15	15	25.9

## 早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書

日本薬物動態学会

医薬品開発における世界的なレベルでの競争の拡大と費用の増大から合理的かつ効率的な開発が我が国でも必須となっている。しかし、日本には欧米と比較し、RI 臨床試験実施の困難さ、ヒト組織入手の困難さ、さらには臨床試験実施そのものの困難さ等、医薬品開発を遅滞させている社会的・制度的問題点が存在する。これらの障壁を精査し、不適切な障壁を取り除き、欧米の企業とフェアな競争が可能な状況を作り出すことは、わが国における創薬産業の育成と維持のために必須であるばかりでなく、病気に苦しむ患者に有効かつ安全な医薬品を一日も早く届けるために、また、生命科学分野への基礎研究投資を生かすために、極めて重要である。

一方、動物実験で安全性や有効性の認められた候補薬物が臨床試験段階で臨床的有用性が認められず、高い確率で drop out してきたことは良く知られている。それ故、ヒト組織、ヒト由来標本、あるいはヒト型標本を用いた薬物動態研究や薬物反応性評価を行うことが必須となっており、ヒューマンサイエンス振興財団によりヒト組織バンクが設立されたところである。しかし、薬物の作用に関わる全ての過程をこれらの標本で再構成することは不可能である。臨床試験によらなければ反応性の個体差も含めて、医薬品の総合的な評価を行うことはできない。最新の薬物動態学的見地から検証しても、依然として動物実験からは、たとえヒトに近いサルを利用したとしても、特に経口投与後のヒト体内動態の予測は極めて困難であり、ヒトの体内動態はヒトに適用しない限り予測できない。したがって、疾病治療上ヒトで有用な候補物質を適切に選択し、効率的に医薬品開発を進めるためには、ヒトでの作用を医薬品開発の早い段階で明らかにすることが極めて重要である。

米国は実験動物を用いた詳細な病理組織学的検索を含む単回投与毒性試験（拡大型単回投与毒性試験）の結果に基づいて、単回投与での臨床試験を実施しても良いとの提案を ICH で行ったが、3 極の合意が得られないまま、米国の考えが ICH 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」に記載され、今後の合意に向けての努力が約束された<sup>1)</sup>。

その後、EU はこの問題を深く検討し、ヒトでの薬物動態特性を開発初期に明らかにし、医薬品開発を促進するために、投与量が薬理用量の 100 分の 1 以下で、かつ 100  $\mu$ g 以下の場合には拡大型単回投与毒性試験の結果に基づいてヒトでの単回投与試験を計画しても良い、とのいわゆる「マイクロドーズ試験」の考えを示し、2003 年に EU 域内での実施を承認した<sup>2)</sup>。米国においても早期臨床試験の実施方法について、引き続き検討され、2005 年には米国はごく少数の志願者において、特定の作用機構と疾患治療との関係を理解し、また、候補薬物の薬物動態学的特性