

*Contains Nonbinding Recommendations**Draft — Not for Implementation*

508

509

D. Sterile Products/Aseptically Processed Products

510

511

We recommend that special precautions be taken for investigational new drugs intended to be sterile. Thorough consideration should be given to controls for aseptic processing. The following examples are recommendations that should be considered:

512

513

514

515

- Conducting aseptic manipulation in an aseptic workstation under laminar flow conditions (e.g., an air classification of Class 100). Some examples of workstations include a laminar air flow workbench, biosafety cabinets, or barrier isolator system.

516

517

518

- Disinfecting the entire aseptic workstation as appropriate (e.g., before aseptic manipulation, or between different operations during the same day).

519

520

521

- Ensuring that items within a laminar airflow aseptic workstation not interrupt the airflow.

522

523

- Disinfecting gloves or changing them frequently when working in the laminar flow hood.

524

525

- Disinfecting the surface of nonsterile items (e.g., test tube rack, and the overwrap for sterile syringes and filters) with sterile disinfectant solution before placing them in the laminar flow hood.

526

527

528

529

- Performing manipulations of drug or components subsequent to a sterilizing step under appropriate conditions.

530

531

- Documenting and following all procedures intended to maintain the sterility of the components, in-process materials, and final product.

532

533

- Qualifying sterility tests (e.g., USP <71>) to demonstrate that the test article does not interfere with the test.

534

535

- Employing aseptic technique and control of microbiological impurities in components designed to prevent microbial and endotoxin contamination.

536

537

- Training personnel using aseptic techniques in those techniques.

538

539

- Qualifying for use equipment used for sterilization; performing appropriate calibration; keeping maintenance records.

540

541

- Creating documentation to support the use of sterile components and disposable equipment (e.g., filters, bags, containers) in the form of Sterilization/certification of analysis, or demonstration that the sterilization method is validated.

542

543

- Ensuring that release of the final product by the QC unit, or person, include an acceptable review of production records demonstrating that aseptic procedures and precautions were followed.

544

545

546

- Ensuring that final products are not released until acceptable results of sterility testing are known. We understand that products with a short shelf-life (e.g., radiopharmaceuticals, cellular products) may have to be released while results of the sterility test are pending based on results from other relevant tests (e.g., assessment of sterile filtration by bubble

547

548

549

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

550 point filter integrity test, cell product — a negative gram stain, or other rapid microbial
551 detection test and negative endotoxin test)). We recommend that positive results from
552 sterility or other relevant tests result in an investigation to determine the cause of
553 contamination followed by corrective action if warranted.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599

GLOSSARY

Acceptance Criteria - numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of test results that the drug substance or drug products or materials at other stages of their manufacture should meet

Active Pharmaceutical Ingredient (API) (or Drug Substance) - any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug (medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

Batch - a specific quantity of a drug or other material intended to have uniform character and quality, within specified limits, and produced according to a single production order during the same cycle of manufacture

Component - any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including those that may not appear in such drug product

Contamination - the undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a raw material, in-process material, or IND product during production, sampling, packaging, or repackaging, storage or transport

Cross-Contamination - contamination of a material or IND product with another material or product

Drug product - a finished dosage form (e.g., tablet, capsule, solution) that contains an active drug ingredient generally, but not necessarily, in association with inactive ingredients. The term also includes a finished dosage form that does not contain an active ingredient, but is intended to be used as a placebo.

In-process material - any material fabricated, compounded, blended, or derived by chemical reaction (e.g., intermediate) that is produced for, and used in, the preparation of the drug product

Investigational new drug (IND product) - a new drug or biological drug that is used in a clinical trial. The term also includes a biological product that is used in vitro for diagnostic purposes.

Microdose studies - studies in which participants are administered a single dose of 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 micrograms.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

600 **Production** - all operations involved in the preparation of an IND product from receipt of
601 materials through distribution including processing, storage, packaging, labeling laboratory
602 testing and quality control
603

604 **Screening study** - a study that is performed under an exploratory IND application, is intended to
605 compare the properties of related active moieties to screen for the preferred compound or
606 formulations for additional clinical development under a traditional IND application.
607

608 **Specification** - a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria
609 that are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests. It establishes the set of criteria to which a
610 drug substance or drug product should conform to be considered acceptable for its intended use.

611 *Conformance to specification* means that the material, when tested according to the listed
612 analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria
613

614 **Sponsor** - person who takes responsibility for and initiates a clinical investigation
615

616 **Quality Units** - an organizational unit that fulfills quality control responsibilities. This can be in
617 the form of separate QC units or a single individual or group, depending upon the size and
618 structure of the organization.

Contains Nonbinding Recommendations

Draft — Not for Implementation

619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633

REFERENCES

1. FDA Guidance for Industry *Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products*.
2. FDA Draft Guidance for Industry *Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Somatic Cellular Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)*, August 15, 2003
3. FDA Guidance for Industry *Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)*, November 8, 2004.
4. FDA Guidance for Industry *Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*, Section 19

探索的臨床試験等の実施に係る法的・倫理的課題に関する研究

分担研究者 小野俊介（東京大学大学院薬学系研究科）

研究要旨

探索的臨床試験が我が国の新医薬品研究開発のツールとして十分に活用されるためには、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支援を行い、又、必要に応じてどのような制約を課す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検討する必要がある。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（治験届出への対応、治験相談を含む。）、治験審査委員会等における審議、被験者保護、利益相反等に係るあり方を整理する必要がある。

A. 研究目的

探索的臨床試験（分類の考え方は総括研究報告書を参照のこと。）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、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支援を行い、又は制約を課す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。

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、現実にプロトコルを企画・立案し、試験を実施する際には、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。本分担研究においては、これらの点について検討を行う。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

今回の研究は研究班における議論、文献調査等に基づくものであり、ヒト組織や個人情報扱うものではない。

C.D. 研究結果と考察

C-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情報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かかる意思を示しておくことである。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、本研究班で議論された探索的臨床試験の科学的な価値等に基づいて、ある程度の柔軟性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）。マイクロドーズ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いなければならない点である。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、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-2. 探索的臨床試験に実施に係る規制について（GCP、GMP 等）

C-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、規制の中でどう活用しようと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可能性がある。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本研究班の GMP・品質に係る分担報告書を参照のこと。

C-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論点が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。本研究班において検討したとおり、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。一般論はそうだとすると、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、先入観を抱いて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-6.の利益相反の論点と関連して、探索的臨床試験を審議する治験審査委員会等及び実施施設が臨床研究の世界で極端に特例的な位置づけに置かれることがないよう、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、個々の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-4. 被験者の選択等について

C-3.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・実務的配慮は探索的臨床試験においても当然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-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、マイクロドーズ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(敬遠)に適切に向き合ったものであるべきである。

C-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が明らかである。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う必要がある。

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-3.に記したとおり、これらの委員会の委員が放射性同位元素を用いたマイクロドーズ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

ものとなってしまいう可能性はある。

本研究班における科学的な議論全般を含む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。

E. 結論

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、探索的臨床試験を適切に位置づける必要がある。その上で、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（治験届出への対応、治験相談を含む。）、治験審査委員会等における審議、被験者保護、利益相反等に係るあり方を整理する必要がある。

F. 健康危険情報

該当する情報なし。

G. 研究発表

なし。

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

該当なし

雑誌

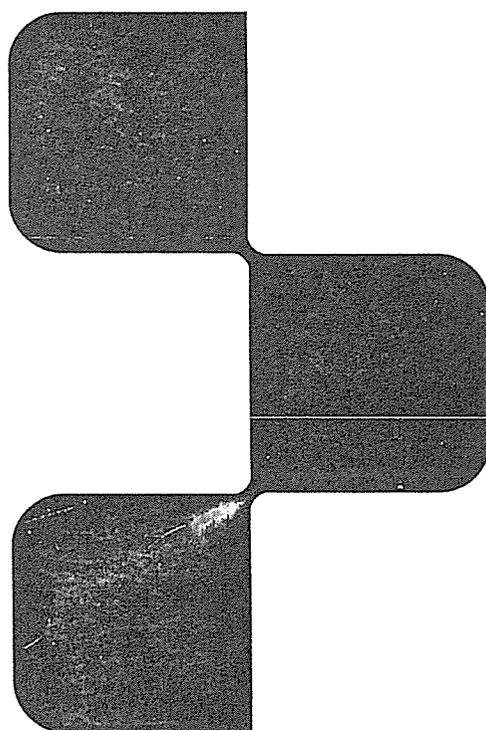
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
杉山雄一、栗原千絵子、馬屋原宏、須原哲也、池田敏彦、伊藤勝彦、矢野恒夫、三浦慎一、西村伸太郎、大塚峯三、小野俊介、大野泰雄	マイクロドーズ臨床試験の実施基盤 — 指針作成への提言 —	臨床評価	33	649-677	2006
大野泰雄ら	マイクロドージング試験の毒性学的根拠について、マイクロドーズ臨床試験理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて	じほう	杉山雄一、栗原千絵子編	11-22	2007
杉山雄一、栗原千絵子、矢野恒夫、馬屋原宏、残華淳彦、熊谷雄治、西村伸太郎、伊藤勝彦、谷内一彦、加藤基浩、井上登美夫、鈴木和年、須原哲也、池田敏彦（マイクロドーズ・探索臨床試験研究会有志	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	杉山雄一、栗原千絵子編	315-339	2007
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			In press

臨床評価

Clinical Evaluation Vol.33, No.3, Oct. 2006

トランスレーショナルリサーチの基盤
アカデミア主導治験による新規医療技術の開発

Basis of translational research : Academia-oriented clinical
trials and new drug and medical technology development



臨床評価刊行会

マイクロドーズ臨床試験の実施基盤

— 指針作成への提言 —

杉山 雄一¹⁾ * 1, 2 栗原千絵子²⁾ 馬屋原 宏³⁾ 須原 哲也⁴⁾
 池田 敏彦⁵⁾ * 1 伊藤 勝彦⁶⁾ 矢野 恒夫⁷⁾ 三浦 慎一⁵⁾ * 3
 西村伸太郎⁸⁾ 大塚 峯三⁹⁾ * 1 小野 俊介¹⁰⁾ 大野 泰雄¹¹⁾

Basis for the conduct of microdose clinical trials in Japan :

A proposal toward formulation of guidelines

Yuichi Sugiyama¹⁾ Chieko Kurihara²⁾ Hiroshi Mayahara³⁾ Tetsuya Suhara⁴⁾
 Toshihiko Ikeda⁵⁾ Katsuhiko Itoh⁶⁾ Tsuneo Yano⁷⁾ Shin-ichi Miura⁵⁾
 Shintaro Nishimura⁸⁾ Minezo Otsuka⁹⁾ Shunsuke Ono¹⁰⁾ Yasuo Ohno¹¹⁾

- 1) Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
- 2) Center of Life Science and Society
- 3) International Clinical Research Organization for Medicine
- 4) Department of Molecular Neuroimaging, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
- 5) Drug Metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.
- 6) Foundation for Biomedical Research and Innovation
- 7) Department for Research on the Future Key Technology, Japan Science and Technology Agency (JST)
- 8) Advanced Technology Platform, Analysis & Pharmacokinetics Research Labs, Astellas Pharma Inc
- 9) The Japanese Society for the Study of Xenobiotics
- 10) Pharmaceutical Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
- 11) National Institute of Health Science

-
- 1) 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室 2) 科学技術文明研究所
 - 3) (株)国際医薬品臨床開発研究所 (InCROM)
 - 4) (独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究グループ
 - 5) 三共(株)薬剤動態研究所 6) (財)先端医療振興財団 7) (独)科学技術振興機構キーテクノロジー研究開発業務室
 - 8) アステラス製薬(株)創薬推進研究所先端技術研究室 9) 日本薬物動態学会
 - 10) 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 11) 国立医薬品食品衛生研究所

*1 有限責任中間法人医薬品開発支援機構

*2 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座

*3 日本製薬工業協会医薬品評価委員会

Abstract

A microdose clinical trial is a clinical study with a single “microdose” of a test substance (s), conducted for the purpose of selecting a candidate substance based on pharmacokinetics information obtained using labelled compound (s) and Accelerator Mass Spectrometry (AMS) or with imaging technology using PET ; or with non-labelled compound (s) and LC/MS/MS. A “microdose” may be defined as a dosage level less than 1/100th of the test substance calculated to yield a pharmacological effect, with a maximum dose of $\leq 100 \mu\text{g}$. Because of such a limited dosage, the risk to a human subject is regarded as minimal. Regulatory authorities in the European Union and the United States have clarified in each of their guidance documents non-clinical safety studies to support the microdose clinical trial. Harmonization of the guidelines, including those of Japan, would be accomplished through a revision of the ICH-M3 tripartite guideline “The timing of non-clinical safety studies for the conduct of clinical trials”, official discussion of which started in 2006.

In Japan, however, there are certain issues that need to be clarified to encourage microdose clinical trials, not only the requirements of non-clinical study but also regulatory issues concerning the clinical study: quality assurance of tested product ; use of radioisotope, etc. Therefore the authors, keenly interested in this topic from their varying viewpoints according to their own areas of specialization, have voluntarily participated in a “microdose clinical-trial study group” led by Sugiyama. They have discussed the issues intensively, and have reached a consensus on how to develop guidelines for the conduct of microdose clinical trials in Japan. This article provides some of the outcomes of their discussion and a number of proposals for inclusion in the guidelines.

Key words

microdose, exploratory investigational new drug, non-clinical safety studies, pharmacokinetics, imaging methodology

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2006 ; 33 : 649-77.

マイクロドーズ臨床試験の実施基盤

—指針作成への提言—

目次

I 序論

1. はじめに
2. 背景：世界的動向
3. 背景：国内動向
 - 1) 日本薬物動態学会の動き
 - 2) 日本製薬工業協会の動き

II 安全性

1. 安全性検討の方法
2. 急性毒性との比較による考察
3. 遺伝毒性物質のTTC (Threshold of Toxicological Concern) との比較による考察
4. 遺伝毒性がん原性物質の発がん性の閾値からの考察
5. マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床安全性試験

III 予測性

1. 分析手法とその妥当性
2. Mass Balance (物質収支) 試験
3. 治療用量との線形性
4. ポジトロンCT (PET) を用いた薬物の評価
5. 分子イメージング技術活用の展望

IV 規制枠組

1. 被験者の保護と信頼性保証
2. 治験か臨床研究か
 - 1) 刑法および医事法学
 - 2) 薬事法
 - 3) 倫理
3. 非臨床試験および製剤の品質保証
4. RI 標識物質に関する規制

V 提言

1. 制度改正と知識の共有化
2. マイクロドーズ臨床試験についての公式検討
3. 科学的検証とプロジェクト・マネジメント
4. 指針作成への提言

I 序論

1. はじめに

「マイクロドーズ臨床試験」が一定の範囲の医薬品開発の効率化に有効な方法であることは、欧州医薬品庁 (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : EMEA) が 2003 年に政策文書 (position paper, CPMP/SWP/2599/02)¹⁾ を、米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration : FDA) が 2006 年に Exploratory-IND (以下探索的 IND) ガイダンス²⁾ を発行したことによって、国際的コンセンサスとなった (Table 1)。

マイクロドーズ臨床試験とは、被験物質を薬理作用を示す投与量計算値の 1/100 未満かつ 100 $\mu\text{g}/\text{human}$ 以下の用量で単回投与する臨床試験である*4。医薬品臨床開発初期において薬物動態面からの開発候補物質スクリーニングを目的に行われる。分析手法としては、被験物質を¹⁴Cで標識しAMS (Accelerator Mass Spectrometry : 加速器質量分析法) を用いて血漿中 (あるいは尿中、糞中) 薬物濃度を測定するのが基本である。また現状では例数が十分ではないが、標識物質を用いずに高感度の LC/MS/MS により測定する方法も研究されている。得られる情報は、総放射能の、またクロマトグラフィーを併用した場合には未変化体や代謝物の AUC, T_{1/2}, C_{max}, T_{max}, 分布容積, 初回通過効果, 生物学的利用率, 尿糞中排泄率等の薬物動態学的情報である。また、被験物質を¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F等のポジトロン核種で標識し、ポジトロン CT (PET : Positron Emission Tomography, 陽電子放射断層撮影法) を用いて測定することで、血中、尿中のみならず、被験物

質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定することも可能となる。PETによる手法は、画像診断薬の開発にも有効である。

欧米では、医薬品規制当局・製薬業界・アカデミアによる実施の成果も踏まえた学術的討議が重ねられ、当局による公式文書発行に至った^{1~3)}。さらに、日米欧三極による ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議) でも、マイクロドーズ臨床試験を含む探索段階の臨床試験に必要な非臨床試験のあり方を再検討すべく「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」⁴⁾ (以下、「ICH-M3」) 見直しのための非公式委員会 (Informal Working Group) が 2006 年 6 月に立ち上がり^{5,6)}、同年秋には正式の専門家作業グループ (Expert Working Group) に昇格、改訂 ICH-M3 ガイドラインは 2007 年下半期には Step 2 に、2008 年 10 月か 11 月には最終化される見込みである⁷⁾。

しかし一方、日本国内でのマイクロドーズ臨床試験の実施にはいくつかの障壁があり、国外で実施される傾向も示唆されている。これにより化合物の情報が国外に流出する懸念、国外の被験者を利用することの道義的問題も指摘されている。「障壁」とは、主に Table 2 に示すような点について、国内での認識が十分でない、または規制当局の見解が明確に示されていないことである。

こうした障壁を克服するための議論が、複数の学会シンポジウムや研究会等で行われてきた。それら会合での意見交換をさらに深めるために、杉山が主導する私的な研究会である「マイクロドーズ臨床試験研究会」*5に参加した者の間で、Table 2 に示すような論点について、一定範囲で見解の一致を見出しうること、また、さらなる研究、体

*4 文献 1) を参照し記載。より詳しい内容は Table 1 を参照。

*5 杉山が各分野の有識者に呼びかけて設けた私的な研究会で、これまでに 3 回の会合 [2006 年 1 月 26 日(木), 5 月 30 日(水), 9 月 4 日(月)] を開催した。本稿執筆作業は第 2 回会合参加メンバーを中心に発足し、完成間際に第 3 回目会合を設けた。なお、研究会発足以前の、日本薬物動態学会における組織的な検討、他の学会の公開シンポジウム等における検討をも踏まえている。本誌 717 頁からの FORUM に研究会メンバーからの寄稿がある。

Table 1 Non-clinical safety studies to support phase I or microdose clinical trial defined in the documents by ICH, and regulatory authorities of European Union, and United States

EU 及び米国の公式文書における従来型第 I 相試験及びマイクロドーズ試験の実施要件		
	EU *1	米国 *2
従来型の第 I 相試験 (first in human 試験)		
ICH-M3 における要件	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性薬理試験〔呼吸器・循環器・中枢機能への影響評価〕 ・単回投与毒性試験 ・反復投与毒性試験 注：以下は上記以外に必要とされる情報： <ul style="list-style-type: none"> ・トキシコキネティクスデータは第 I 相以前に、その他の薬物動態データは第 I 相終了までに) ・遺伝毒性試験 (第 I 相開始までに <i>in vitro</i> 変異原性試験と染色体異常試験、第 II 相開始までに遺伝毒性試験の標準的組み合わせ) ・がん原性試験 (特別の理由がなければ臨床試験実施前に終了しなくてよい) ・生殖発生毒性試験 (妊娠可能な女性を対象とする場合は三極様々) ・小児対象試験は事前に成人の情報が必要であり、非臨床については個別判断*3 	
単回投与の場合	・2種の動物 (1種は非げっ歯類) を用いた 2週間反復投与毒性試験	・場合によって単回投与と急性毒性試験のみで可
マイクロドーズ臨床試験		
投与量上限	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> で得られた一次薬動力学的データに基づく薬理作用発現量計算値の1/100未満かつ、100 μg/human 以下 ・1個ないし相当数の関連候補化合物の中から最適化合物をスクリーニングする目的で実施 ・複数の候補化合物を投与する際も、総量は 100 μg/human 以下 	<ul style="list-style-type: none"> ・動物実験データに基づく薬理作用発現量計算値の1/100未満かつ最大用量が 100 μg/human 以下 ・イメージング剤は、後者の基準 ・1個ないし相当数の関連候補化合物の中から最適化合物をスクリーニングする目的で実施 ・タンパク製剤では 30 ナノモル以下
投与回数	・単回投与	・単回投与
単回投与試験の最高用量	最小限の毒性発現用量または投与量の1,000倍	最小限の毒性発現量またはたとえば 100 倍の安全域を確保
マイクロドーズ臨床試験に必要な非臨床試験	・拡張型単回投与毒性試験 (種の選択が正当化できる場合、1種のは乳類、両性)	・拡張型単回投与毒性試験 (種の選択が正当化できる場合、1種のは乳類、両性)
その他の非臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> ・<i>in vitro</i> 遺伝毒性試験は実施すべき (同じクラスの物質につき遺伝毒性データがあれば Ames 試験と染色体異常を調べる簡易型試験で代替可) ・局所刺激性試験 (ただし拡張型単回投与毒性試験が臨床投与経路で実施される場合は不要) 	・遺伝毒性試験及び安全性薬理試験は不要
その他の規制枠組	・GLP, ヘルシンキ宣言*4	・GLP, IND 規則*5
対象外	<ul style="list-style-type: none"> ・バイオテクノロジー由来医薬品には ICH-S6⁹⁾ ガイダンス適用。マイクロドーズ臨床試験の適用はケースバイケースで可能かもしれない ・抗がん剤 (CPMP ガイダンス) 	・生物製剤 (ICH-S6) について本ガイダンスの適用は適切でない場合もある

*1: マイクロドーズ臨床試験については、EMA の 2003 年の position paper¹⁾ より。

*2: マイクロドーズ臨床試験については、FDA の 2006 年のガイダンス²⁾ より。

*3: ICH-E11⁹⁾ に、成人の情報を必要としない場合などについての詳細が記載されている。

*4: position paper 発行後 2004 年加盟各国での EU 臨床試験指令^{10), 11)} の国内法化期限であり、これにより GCP・GMP 適合となる。

*5: 米国食品医薬品法に基づく連邦行政規則 21CFR312. これにより GCP・GMP 適合となる。GMP については第 I 相試験用 CGMP ガイダンス案¹²⁾ にマイクロドーズ臨床試験についての考え方も述べられている。ただし、論文既発表の化合物で薬理作用が全く無い場合は IND 対象外であるが、IRB と放射性医薬品研究委員会の審査は必要、と注記されており、FDA の「リスクが最小限」の研究を規制対象外に置くとの法律によるものと思われる。

Table 2 Issues concerning microdose clinical trials in Japan

<p>【規制上の問題】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マイクロドーズ臨床試験の前提となる非臨床データ・パッケージの要件 ・マイクロドーズ臨床試験における放射性標識物質使用に対する規制 ・マイクロドーズ臨床試験における被験物質および標識物質の品質保証の水準 ・マイクロドーズ臨床試験は「治験」「治験外臨床試験」のいずれの枠組で行うべきか <p>【用法上の問題】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・開発プロセス全体の中でのマイクロドーズ臨床試験の位置付けと効用 ・AMS, LC/MS/MS, PETによる測定法の使い分け ・マイクロドーズと薬効用量との薬物動態的線形性の評価および結果の解釈

系化、啓蒙活動が必要であることが確認され、国内でのマイクロドーズ臨床試験の適切な実施を促すべく指針を作成すべきことが合意された。マイクロドーズ臨床試験の効用に疑問を呈する意見も国内に存在するが、実施の意義の有無は個別ケースごとに異なるため、実施基盤を整備する必要性は確実にあるとの見解に基づく合意である。本稿は、研究会での検討内容を公表し、より広く議論を喚起することを目的として構成したものである。

2. 背景：世界的動向

近年の医薬開発の技術革新を受けて創薬ターゲットと候補化合物が増大する一方、安全性と科学的信頼性に対する要求の高まりによって新薬開発プロセスは停滞し、開発費の増大が世界的な問題となっている¹³⁾。マイクロドーズ臨床試験は、こうした状況における候補化合物スクリーニング手法の一つとして、2003年にEMAの医薬品委員会 (Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP) による政策文書 (position paper)¹⁾ によって公式に位置づけられた。Phase 0 試験とも呼ばれる初期臨床試験の一種であり、その目的及び内容から、1996年にFDAが公認したスクリーニング Phase I 試験^{14, 15)} の一種ともいえる。健康成人を対象としたマイクロドーズ臨床試験は主に規制当局による審査がない英国において1997年頃から Ethics Committee (倫理委員

会) の承認のもとで実施されてきたが¹⁶⁾、2001年にEU域内の医薬品規制の地域差を解消する目的でEU臨床試験指令^{10, 11)} が布告され、3年後の2004年5月からEU域内の全ての臨床試験に各国の規制当局による許可が必要とされるようになったため、マイクロドーズ臨床試験も規制の対象となった。

一方米国では、1996年に公認されたスクリーニング Phase I 試験¹⁴⁾ は、一時運用が停止された後スクリーニング IND 制度¹⁷⁾ となり2005年末まで運用されてきたが、その後見直しが行われ、改良版である Exploratory-IND (「探索的 IND」) ガイダンス²⁾ が2006年1月、FDAから発表された。このガイダンスには、以下の3種の初期臨床試験が含まれている：

- (i) マイクロドーズ臨床試験 (米国型)
- (ii) 薬理学的臨床至適用量決定のための初期臨床試験
- (iii) 作用機序 (MOA) 検討用の臨床試験

最近 EMA は、FDA の探索的 IND ガイダンスの最終化を受け、現在のマイクロドーズ試験実施に関する基準に加え、薬効用量を含めた探索的臨床試験実施のための新しい基準作成に1年後を目処に取り組んでいることを表明した¹⁸⁾。また、今年6月に横浜で開催された ICH 国際会議の Safety Brainstorming においては、探索的臨床試験を意識した ICH-M3 の見直しが行われ、Steering Committee も本年10月シカゴ会議からの検討開始に同意した^{5, 6, 19)}。

3. 背景：国内動向

国内でも、日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本トキシコロジー学会、日本核医学会、日本分子イメージング学会、日本質量分析学会などが、学会等でマイクロドーズ臨床試験を取り上げてきた。本稿では、具体的提言を発表し、別法人設立に至った日本薬物動態学会の動向、及び実際に開発プロセスにマイクロドーズ臨床試験を取入れている・または取入れることの適否を検討している当事者である製薬企業の協会である日本製薬工業協会（製薬協）の動向を、紹介する。

1) 日本薬物動態学会の動き

日本薬物動態学会では、少量の放射性同位元素（radioisotope：RI）を用いる臨床試験（ヒトRI試験）の意義について10年以上議論を重ねてきた。ヒトRI試験は欧米では公認されているが、日本では被爆国としての社会の理解を得る方策が十分検討されず、実施し難い状態が続いてきた。2002年学術年会フォーラム終了後に、ヒトRI試験実施を実現化する仕組みを構築していくことが提唱され、自主的な委員会が結成された。

2004年1月には学会に「薬物動態試験推進委員会」（委員長：大野泰雄）と3つの小委員会〔(1)ヒトRI試験の推進と実施のための具体的方法の策定（委員長：池田敏彦）；(2)マイクロドーズ臨床試験を含む探索的早期臨床試験の推進（委員長：大野泰雄）；(3)バイオマーカーを活用したPK/PD試験の推進（委員長：杉山雄一）〕が設置された。同委員会では、学会の目的は学術的発展と会則に規定されているが（第3条）、学術の延長線上に人類の健康福祉への貢献が含まれるとみなし、そうではあっても社会的使命は学会の意図を反映した別の団体が果たすべきであるとする考えに合意した。その後2004年学術年会での辻彰会長の講演およびフォーラムでの議論²⁰⁾を受け、2005年12月「有限責任中間法人医薬品開発支援機構」が設立され、その下部組織として「中央倫理審査委員会」および「放射線内部被曝評価委員会」が設

置された。同法人は、医薬品開発の効率化のための仕組みや方法についての調査研究、ヒトRI試験における被験者の安全性確保のための内部被曝線量評価、その他の臨床試験支援を事業として行うものと、定款に定められている。

上記法人設立と同時に、薬物動態試験推進委員会での検討結果に基づき、臨床薬物動態試験実施の障壁となる社会的・制度的問題の真の原因を見極め取り除いていくことが重要との認識のもと、マイクロドーズ臨床試験の有用性への展望を学会として認め、実施のための指針作成を希望する意見書がまとめられた²¹⁾。

2) 日本製薬工業協会の動き

日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会内の基礎研究部会と臨床評価部会では、国内における探索的臨床試験実施に向けたタスクフォース活動を2005年4月から開始した。このうち基礎研究部会では、「探索的臨床試験への非臨床試験検討」をテーマとし、探索的臨床試験を実施するための非臨床試験の基準の提言を目標に活動を行っている。活動の一環として、2005年12月に製薬協加盟企業を対象に行った「国内における探索的臨床試験実施」に関する意識調査（73社中39社から回答）では、3分の2を超える企業が、国内において探索的臨床試験（開発初期に化合物選択に活用するマイクロドーズ臨床試験や、ラベル化合物の超微量投与でのmass balance（物質収支）試験を含む）を実施するための環境整備、かつ当該試験に関するガイドライン制定を望んでいることが明らかになった²²⁾。その一方で、現状ではほとんどの企業は、環境の整備されている海外で探索的臨床試験を実施すれば良いという考えであり、2006年3月に仙台で開催された日本薬学会第126年会のシンポジウムでは探索的臨床試験を国内で実施する必要性が話題にもなった²³⁾。

実際に探索的臨床試験を本邦に導入するためには、上記の意識調査でも明らかになったように多くの課題が挙げられる。具体的には、従来の治験の枠組みで実施するか、それとも新たな枠組みが必要かなどの規制関連、拡張型単回投与試験の妥

当性を含めた非臨床試験実施基準の明確化, 放射性標識化合物も含めた品質規格関連, 放射性標識薬物使用に対する環境と法の整備, 被験者の安全性の確保と倫理基準の明確化, 試験のスピードとコストの検討, 規制当局の受け入れ体制や審査基準の明確化, 製薬企業および当局の考え方の統合などである。これらの課題を克服しないと国内での試験実施はまだ難しい状況であると, 製薬協では認識している。

前述のように, ICH-M3の見直しが始動したことも踏まえ, 当該試験を日本国内で実施することが難しいという現状は, 早急に改善すべきである。国内における探索的臨床試験推進については, 様々な立場の人たちの様々な意見が存在することから, まずは関係者間の対話を進め, コンセンサスを得ていくことが必要である。産官学の合意のもと有用な新薬を迅速に開発するため, 今後の国内臨床試験に新しい流れが取り入れられていくことが期待されるとの認識から, 製薬協としても, ICHのメンバーとしての活動と並行し, 国内での探索的臨床試験実施の環境作りに向け, 基礎研究部会と臨床評価部会がそれぞれの専門性を生かした活動を今後も継続する方針を明らかにしている。

II 安全性

1. 安全性検討の方法

マイクロドーズ臨床試験の安全性については, 以下三つの観点から検討しうる。

- (i) 「マイクロドーズ」と定義された用量についての安全性
- (ii) マイクロドーズ臨床試験の安全性を確保するための非臨床安全性試験の内容
- (iii) 臨床試験の管理体制と関わる安全性

このうち (iii) については, 「IV 規制枠組」の中で検討する。

ヒトに投与される薬物の毒性には, 一般に急性毒性, 慢性毒性及び特殊毒性 (遺伝毒性, がん原

性など) がある。マイクロドーズ臨床試験は単回投与なので, このうち, 慢性毒性は考慮しなくてよい。そこで, (i) の「マイクロドーズ」と定義された用量についての安全性の検討」は, 急性毒性, 遺伝毒性及びがん原性の面から詳細におこなうことにする。また, 遺伝毒性及びがん原性の面からの検討は, 遺伝毒性物質の1日許容摂取量 TTC (Threshold of Toxicological Concern) との比較, およびがん原性の閾値との比較の2方向から行うことにする。

2. 急性毒性との比較による考察

マイクロドーズ臨床試験の安全性を論じる場合, まず理解すべきことは, マイクロドーズ臨床試験の投与量の上限の $100 \mu\text{g}/\text{human}$ がどれほど少量かということであろう。馬屋原²⁴⁾ は, マイクロドーズの上限量を風邪薬の1日用量 (約1.5グラム) と比較すると, その15,000分の1であり, 毎日1回, 1年365日欠かさず, 41年間以上も摂取してやっと風邪薬1日分となると考えればその投与量の微量さが実感できるであろうと説明している。

日本の規制当局でもマイクロドーズ投与の急性毒性面の安全性に関する文献的検討が行われている。2005年6月第32回日本トキシコロジー学会学術年会シンポジウムにおける, 大野らによる薬物や化学物質の最低致死量についての調査²⁵⁾ を Table 3 に示す。動物については単回投与毒性試験, ヒトについては事故例などからの分析である。

経口投与での LD₅₀ 或いはヒトでの最低致死用量 LDLo が $0.002\text{mg}/\text{kg}$ を下回ったものが2物質, $0.002\text{--}0.02\text{mg}/\text{kg}$ 以下が6物質, $0.02\text{--}0.2\text{mg}/\text{kg}$ が3物質 (以上は Table 3 参照), その他, $0.2\text{--}2\text{mg}/\text{kg}$ が26物質あった。なお, LD₅₀ が $0.2\text{mg}/\text{kg}$ 以下の物のうち, Botulinum toxin はげっ歯類での動物実験で容易に毒性を検出できるものであり, また, Emetine のラットでの LD₅₀ は $0.012\text{mg}/\text{kg}$ とされているが, 小児での経口 LD は $30\text{mg}/\text{kg}$ との記載もあり, 真偽を確認する必要がある。