

- overdosed : a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 ; 17 : 1-7.
- 54) 社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発—分子イメージング研究プログラム. 文部科学省ホームページ. Available from : [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/17/04/05042101.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/17/04/05042101.htm)
- 55) 栗原千絵子. 早期スクリーニング臨床試験の法的・倫理的問題. 平成16年度日本薬物動態学会年会「フォーラム2004」報告 [ニュースレター]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2005 ; 20 (2) : 30-7. Available from : <http://www.jssx.org/jp/newsletter/tenbou/forum2004.pdf>
- 56) 栗原千絵子. 医薬品開発の新時代: 倫理・規制・政策立案. 日本薬学会第126年会シンポジウム 探索的ヒト動態試験の実施に向けて: science, ethics, regulation の統合 ; 2006 Mar 30 ; 仙台国際センター.
- 57) 武田茂樹. 医学上の人体実験の適法性. 日大大学院法学研究年報. 1989 ; (11).
- 58) 光石忠敬. 『臨床試験』に対する法と倫理. In : 内藤周幸, 編. 臨床試験—医薬品の適正評価と適正使用のために—. 薬事日報社 ; 2003.p.209-64.
- 59) 甲斐克則. 被験者保護と刑法. 医事刑法研究第3巻. 成文堂 ; 2005.
- 60) ビーチャム TL, チルドレス JF. 永安幸正, 立木教夫, 訳. 生命医学倫理. 東京: 成文堂 ; 1997. [原本: Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics 3<sup>rd</sup> ed.* Oxford University Press, Inc. ; 1989.]
- 61) 櫛島次郎. 先端医療のルール. 東京: 講談社 ; 2001 では, 国内外の政策分析に基づき同意, 無償, 個人情報保護を最も主要な倫理原則であるとしている.
- 62) 野村 護. マイクロドージング試験に必要な非臨床試験と安全性確保の考え方. 平成16年度日本薬物動態学会年会「フォーラム2004」報告 [ニュースレター]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2005 ; 20 (2) : 18-21.
- 63) 海野 隆. “毒性試験” “医薬品研究開発の効率化” からみたGLPの諸問題と今後あるべき姿: わが国の毒性試験の灯を絶やさないために. *Pharmstage*. 2006 ; 5 (12) : 13-26.
- 64) 川井恵一. 放射線関係法規概説: 医療分野も含めて. 通商産業研究社 ; 2006.
- 65) 基本政策推進専門調査会制度改革ワーキング・グループ. 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 (中間報告案). 平成18年7月21日. Available from : <http://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/suisin/haihu02/siryo2-2.pdf>
- 66) US FDA (Food and Drug Administration) Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Safety testing of drug metabolites. (Draft Guidance) June 2005.
- 67) Food and Drug Administration. Drug-Diagnostic Co-Development -Preliminary Draft Concept Paper. 2005 Apr 8. Available from : <http://www.fda.gov/cder/genomics/pharmacoconceptfn.pdf> [東 純一, 翻訳監修. 医薬品と診断法の同時開発に関するコンセプト・ペーパー (案). 臨床評価. 2005 ; 32 (2・3) : 591-618.]
- 68) 深萱恵一, 栗原千絵子, 米本昌平. ファーマコゲノミクスと診断方法の開発—FDA 同時開発ガイダンスの意味するもの—. 臨床評価. 2005 ; 32 (2・3) : 457-66.

\* \* \*

MICROPOSE  
マイクロポーズ

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 —

編著 杉山 雄一 栗原 千絵子

JiO じほう

# 1. マイクロドーズ臨床試験の 毒性学的根拠について

国立医薬品食品衛生研究所, \* : (独) 医薬品医療機器総合機構

大野 泰雄, 笛木 修\*, 荒戸 照世\*, 広瀬 明彦, 鎌田 榮一

## はじめに

臨床試験の実施に際しては、被験者の安全確保のために科学的に適切なステップを踏むことが重要であり、日米欧三極の医薬品承認申請書のハーモナイゼーションを目指したICHでは、標準的な薬物について非臨床試験と臨床試験との間の標準的な時間的關係を定めたガイダンスを作成した。しかし、この基準は医薬品開発の初期においてヒトでの動態を推定することを目的にした薬理活性発現用量の100分の1未満、かつ、 $100\mu\text{g}/\text{man}$ 以下（ほぼ $0.002\text{mg}/\text{kg}$ 以下）という低用量かつ単回投与で行われるいわゆる“マイクロドーズ臨床試験”は想定していない。そこで、我々は被験者の安全を確保しつつマイクロドーズ臨床試験を実施するために必要な単回投与毒性試験の内容について判断するため、薬物や化学物質が毒性を発現する用量および単回投与試験からの反復投与試験結果の予測性について調査した。

## 1 単回投与毒性試験の致死量 (LD) の分布について

単回投与毒性試験のLDの分布について、“Sigma & Aldrich, Library of chemical safety data, 2nd ed. (1988)” および他の成書に記載された天然物、医薬品および一般化学物質の単回投与毒性試験でのLDについて調査し、経口投与でのLDがマイクロドーズ臨床試験の最高用量である $0.002\text{mg}/\text{kg}$ の1000倍である $2\text{mg}/\text{kg}$ 以下の物質についてリストアップし、それらについて、毒性情報データベースであるRTECSおよびMEDITEXTを用いて確認するとともに、追加情報を調査し、考察した。表2.1-1はそれぞれの物質について得られた値の内、最も低い値を示したものである。

経口投与での50%致死量 ( $\text{LD}_{50}$ ) あるいは最低致死量 ( $\text{LD}_{\text{L}}$ : 本文中の数値に\*で示した。また、考察に十分なデータがないものは#で示した。) が $0.002\text{mg}/\text{kg}$ を下回ったものは、Botulinum toxin ( $\text{LD}_{50} = 0.00001\text{mg}/\text{kg}$ 。以下物質名の後に付けた数字で特記されていないものはすべて $\text{mg}/\text{kg}$ 単位で示した $\text{LD}_{50}$ を示す) と2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD: 0.001) のみであった。

表2.1-1 Substances that causes lethal effects by oral doses lower than 2 mg/kg

Substances		Animals	LD (mg/kg)	Ref.
Botulinum toxin	LD <sub>50</sub>		0.00001	②
TCDD	LD <sub>50</sub> *		0.001	②
Abrin A toxin	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.007	③
Abrin C toxin	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.007	③
Thallium (I) sulfate	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.007 ( ? )	③RTECS
Saxitoxin	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.010	⑥
Tetrodotoxin	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.010	⑥
( + ) - Emetine dihydrochloride hydrate	LD <sub>50</sub>	Rat	0.012 ( ? )	③
Barium carbonate	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.017 ( ? )	③
Colchicine	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.086 ( ? )	③RTECS
Amanitin #	eLD	Human	0.10	⑥
Chlordane	LD <sub>Lo</sub>	Woman	0.12 ( ? )	③
Dinophysistoxin - 1 #	LD	Mouse	0.16	④
Digitoxin	LD <sub>Lo</sub>	Cat	0.18	RTECS①
Digoxin	eLD	Human	0.20	⑤
Okadaic acid #	LD	Mouse	0.2	④
Neosaxitoxin #	LD <sub>50</sub>	Rat	0.21	⑥
Lectin, from Ricinus communis agglutinin RCA120	LD <sub>Lo</sub>	Man	0.30	③
Lectin, from Ricinus communis agglutinin RCA60	LD <sub>Lo</sub>	Man	0.30	③
Lectin, from Ricinus communis, Ricin, A chain	LD <sub>Lo</sub>	Man	0.30	③
Phosphorus (White)	LD <sub>Lo</sub>	Infant	0.30	⑥
Scilliroside	LD <sub>50</sub>	Mouse	0.35	⑥
Veratrum alkaroid #	LD	Human	0.40	⑤⑥
Cantharidin	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.43	③RTECS
Potassium antimony tartrate trihydrate	TD <sub>Lo</sub>	Human	0.4286	RTECS
Fluoroacetic acid	LD <sub>50</sub>	Guinea - pig	0.468	RTECS, 1998
Monofluoroacetic acid	LD <sub>50</sub>	Guinea Pig	0.468	RTECS
Methadone Hydrochloride	LD <sub>Lo</sub>	Child	0.50	③
Aminopyridine	LD <sub>Lo</sub>	Human	0.59	③MEDITEXT
Nicotin	LD	Human	0.60	⑤
Diethyl 4 - nitrophenyl phosphate	LD <sub>50</sub>	Mouse	0.76	RTECS
Aconitin	LD <sub>50</sub>	Mouse	1.0	③RTECS
Atropin sulfate	eLD	infant	1.0	⑤⑥
Norephedrine HCl #	LD	infant	1.0	⑤
( + / - ) - Warfarin	LD <sub>50</sub>	Pig	1.0	RTECS
Tris ( 2 - chloroethyl ) amine HCl	LD <sub>50</sub>	Mouse	1.1	③
Anisatin #	LD	Dog	ca1.2 - 2	⑥
Aldrin	LD <sub>Lo</sub>	infant	1.3	⑥RTECS

Substances		Animals	LD (mg/kg)	Ref.
Endrin	LD <sub>50</sub>	Mouse	1.4	RTECS
Alphaprodine hydrochloride	LD <sub>Lo</sub>	Human	1.4	③
Arsenic (III) oxide	LD <sub>Lo</sub>	Human	1.4	③ RTECS
Dipyridamole	LD <sub>Lo</sub>	Man	1.4	③
Chromomycin A3	LD <sub>50</sub>	Mouse	1.4	③ RTECS
Daifacinon <sup>#</sup>	LD <sub>50</sub>	Rat	1.5	⑥
Diphenoxylate hydrochloride	LD <sub>Lo</sub>	Child	1.5	③
Busulfan	LD <sub>50</sub>	Rat	1.9	③
Mesaconitin <sup>#</sup>	LD <sub>50</sub>	Mouse	1.9	④⑥ RTECS
(+)-Cycloheximide	LD <sub>50</sub>	Rat	2.0	③ RTECS
N-N-Dimethylethanolamine	LD <sub>50</sub>	Rat	2.0	③
Fluoroacetamide	LD <sub>Lo</sub>	Human	2.0	③
Methanesulfonyl fluoride	LD <sub>50</sub>	Rat	2.0	③ RTECS
Sodium metaarsenite	LD <sub>50</sub>	Child	2.0	③

LD：致死量, LD<sub>Lo</sub>：最小致死量, LD<sub>50</sub>：50%致死量, eLD：推定致死量

引用文献 ①：Merck Index, 13th ed., 2001, ②：Casarett & Douls, Toxicology, 5th ed. P14, ③：Sigma & Aldrich：Library of Chemical Safety Data, ed. by R.E. Langa, 1988, ④：内藤裕著, 中毒百科 第2版, 南江堂, 2006, ⑤：吉村ら編：急性中毒情報ファイル第3版, 廣川書店, 1996, ⑥：鵜飼卓監修：急性中毒処置の手引き 第3版, じほう, 1999

LD<sub>50</sub>\*：経口投与か否か明確ではなかったもの。

#：ヒトのデータあるいはデータが足りず, LDの種差を検討できなかったもの。

(?)：データの過ちか特異体質であったと思われるもの。

LDが0.002~0.02mg/kgの物質は8 (Thallium (I) sulfate 0.007mg/kg\*, Lectin from Abrus precatorius 0.007\*, Abrin A toxin 0.007\*, Abrin C toxin 0.007\*, Saxitoxin (0.010), Tetrodotoxin (0.010), (+)-Emetine dihydrochloride hydrate 0.012, Barium carbonate 0.017\*) であった。

LDが0.02~0.2mg/kgの物質は7 (Colchicine 0.086\*, Amanitin 0.10, Chlorodane 0.12\*, Dinophysistoxin-1<sup>#</sup> 0.16, Digitoxin 0.18, Digoxin 0.20, Okadaic acid<sup>#</sup> 0.2) であった。

LDが0.2~2mg/kgの物質は35 (Neosaxitoxin<sup>#</sup> 0.21, Lectin類が3種 0.3\*, Phosphorus (White) 0.30, Scilliroside 0.35, Veratrum alkaroid<sup>#</sup> 0.4, Cantharidin 0.428\*, Potassium antimony tartrate trihydrate 0.4286, Fluoroacetic acid 0.468, Methadone Hydrochloride 0.5\*, sarin 0.55, 4-Aminopyridine 0.59\*, Nicotin 0.60, Diethyl 4-nitrophenyl phosphate 0.76, Aconitin 1.0, Atropin sulfate 1.0, Norephedrine HCl<sup>#</sup> 1.0, (+/-)-Warfarin 1.0, Tris (2-chloroethyl) amine hydrochloride 1.1, Anisatin<sup>#</sup> ca 1.2-2, Aldrin 1.3, Endrin 1.4, alphaprodine hydrochloride 1.4\*, Aresenic (III) oxide 1.429\*, Dipyridamole 1.429\*, Chromomycin A3 1.431, Daifacinon<sup>#</sup> 1.5, Diphenoxylate hydrochloride 1.515\*,

Busulfan 1.9, Mesaconitin<sup>#</sup> 1.9, Fluoroacetamide 2.0, Methanesulfonyl fluoride 2.0, Sodium metaarsenite 2.0, (+)-Cycloheximide 2.0, N-N-Dimethylethanolamine 2.0, Fluoroacetamide 2\*) であった。

LD<sub>50</sub>が0.2mg/kg以下のもののうち、Botulinum toxinについては経口投与でのデータは少ないが、ヒト (subcutaneous : sc) とマウス (intramuscular : im) との間でTD<sub>Lo</sub>に大きな差はなく、ラットとマウスのimでのLD<sub>50</sub>にも大きな差はないことから、非経口投与を含むげっ歯類を用いた動物実験でヒトでの毒性をある程度予測可能であると考えられる (表2.1-2)。

TCDDのようなダイオキシン類の化合物は化学構造からその作用が予想可能であるし、また、ヒトでの急性毒性は最も低い用量から現れるモルモットと比較して極めて弱いことから、実験動物での毒性試験に基づいて計画されたマイクロドースレベルでの単回投与での臨床試験で問題は起こらないと考えられる。

LectinやAbrin toxinのような糖タンパク性のRicin類、特にAbrin A toxinやAbrin C toxinは0.007mg/kgという低用量の経口投与でもヒトで強い毒性を現し、死亡させることがあるが、ラットでは極めて毒性が弱く、94万倍という種差があり、動物実験からヒトでの強い毒性を予測するのは困難であり、化学構造や薬理作用からの推定に基づいた対応が必要である (表2.1-3)。

Thallium (I) sulfateは経口投与でのヒトLD<sub>Lo</sub>が0.007mg/kgと示されている。しかし、同投与経路での他のヒトでは2.1, 3, あるいは14mg/kgであるとの報告があり、これらの結果と500倍以上の差があり、前記のデータの信頼性は乏しいと考えられる。0.007mg/kgデータ以外では、Thallium (I) sulfateのLD<sub>Lo</sub>の値の種差は10~20倍程度であった (表2.1-4)。

表2.1-2 Botulinum toxinの単回投与試験結果

Animals	Route of dosing	Type of LD	LD	Ref.
	po (?)	LD <sub>50</sub>	0.00001 mg/kg	②
Mouse	im	TD <sub>Lo</sub>	0.31 ng/kg	RTECS
Man	sc	TD <sub>Lo</sub>	2.14 units/kg	RTECS
Mouse	im	TD <sub>Lo</sub>	6.2 units/kg	RTECS
Mouse	ip	LD <sub>50</sub>	1 ng/kg	RTECS
Mouse	sc	LD <sub>50</sub>	4 ng/kg	RTECS
Mouse	im	LD <sub>50</sub>	4.02 ng/kg	RTECS
Monkey	im	LD	> 24 units/kg	RTECS
Rat	im	LD <sub>50</sub>	96 units/kg	RTECS
Rat	iv	LD <sub>50</sub>	50 units/kg	RTECS
Mouse	im	LD <sub>50</sub>	81.4 units/kg	RTECS

Saxitoxin (0.010) については、経口投与でのヒトLD<sub>Lo</sub>と実験動物のLD<sub>50</sub>との間に18倍から36倍の種差があるが、実験動物間では経口および静脈内投与でのLD<sub>50</sub>値の種差は2倍以内と小さい。Tetrodotoxin (0.010) も経口投与でのヒトLD<sub>Lo</sub>と実験動物のLD<sub>50</sub>との間に最大75倍程度の差があったが、Saxitoxinと同様に、静脈内投与でのLDの種差は2倍程度と小さかった(表2.1-5)。

EmetineのラットでのLD<sub>50</sub>は0.012mg/kg (Sigma-Aldrich 1988) とされているが、腹腔内投与でのLD<sub>Lo</sub>がラットやマウスで12mg/kgであり、記載の過ちであると思われる。また、小児の経口致死量は30mg、投与経路は不明だが、男性のLD<sub>Lo</sub>が2.941mg/kgとの記載もある(表2.1-6)。

BaCO<sub>3</sub>はヒトへの経口投与でLD<sub>50</sub>が0.017mg/kgと記載されている (Sigma-

表2.1-3 Abrin toxinの単回投与毒性の種差および投与経路による差

chemicals	animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
Abrins	human	po	LD <sub>Lo</sub>	0.007	RTECS
Abrin A toxin	human	po	LD <sub>Lo</sub>	0.007	RTECS
Abrin C toxin	human	po	LD <sub>Lo</sub>	0.007	RTECS
Abrins	Rabbit	po	LD <sub>Lo</sub>	21	RTECS
Abrins	rat	po	LD <sub>Lo</sub>	300	RTECS
Abrin A toxin	mouse	ip	LD <sub>50</sub>	0.01	RTECS
Abrins	mouse	ip	LD <sub>50</sub>	0.02	RTECS
Abrin B toxin	mouse	ip	LD <sub>50</sub>	0.025	RTECS
Abrins	Rabbit	iv	LD <sub>Lo</sub>	0.00005	RTECS
Abrins	mouse	iv	LD <sub>50</sub>	0.0005	RTECS

表2.1-4 Thallium (I) sulfateの単回投与毒性の種差

animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
Human	po	TD <sub>Lo</sub>	0.007 (?)	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	0.007 (?)	RTECS
Pig	po	LD <sub>Lo</sub>	2	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	2.166	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	3	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	3	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	14	RTECS
Dog	po	LD <sub>Lo</sub>	16	RTECS
Rat	po	LD <sub>Lo</sub>	25	RTECS
Cat	po	LD <sub>Lo</sub>	40	RTECS

(?): 他の結果との比較から、過ちであると推定した。

Aldrich 1988) が, RTECSではヒトでのTD<sub>Lo</sub> (最低耐容用量) が経口投与で800mg/kg, LD<sub>Lo</sub>は皮下投与で10, 経口投与で17mg/kg, 800mg/kgと記載されている。実験動物でも経口LD<sub>50</sub>が最も低いネコが4mg/kgで, 犬は400mg/kg, ラットは418mg/kgと高かったことから, ヒトでの経口LD<sub>Lo</sub>が0.017mg/kgという記載は過ちであると推定された (表2.1-7)。

ColchicineのヒトでのLD<sub>Lo</sub>は0.086mg/kgとされていたが, ヒトでの臨床用量は

表2.1-5 Saxitoxin

animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
Mouse	ip	LD <sub>50</sub>	0.01	⑥
Rat	ip	LD <sub>50</sub>	0.0105	RTECS
Guinea pig	iv	LD <sub>Lo</sub>	0.01	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	0.01	⑥
Dog	po	LD <sub>50</sub>	0.181	RTECS
Rat	po	LD <sub>50</sub>	0.192	RTECS
Cat	po	LD <sub>50</sub>	0.254	RTECS
Mouse	po	LD <sub>50</sub>	0.26	RTECS
Mouse	po	LD <sub>50</sub>	0.263	⑥
Mouse	po	LD <sub>50</sub>	0.263	RTECS
Monkey	po	LD <sub>50</sub>	0.364	RTECS

表2.1-6 Emetineの単回投与毒性の種差および投与経路による差

chemicals	animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
(+)-Emetine 2HCl hydrate	Rat	po	LD <sub>50</sub>	0.012 (?)	③
emetine	Man	unreported	LD <sub>Lo</sub>	2.941	RTECS
emetine	Rabbit	iv	LD <sub>Lo</sub>	2	RTECS
emetine	Guinea Pig	iv	LD <sub>Lo</sub>	7	RTECS
emetine	Cat	iv	LD <sub>Lo</sub>	10	RTECS
emetine	Rat	ip	LD <sub>50</sub>	12	RTECS
emetine	Mouse	ip	LD <sub>50</sub>	12	RTECS
emetine	Cat	sc	LD <sub>Lo</sub>	8	RTECS
emetine	Man	sc	TD <sub>Lo</sub>	10	RTECS
emetine	Rabbit	sc	LD <sub>Lo</sub>	30	RTECS
emetine 2HCl	mice	sc	LD <sub>50</sub>	32	Merck
emetine	Guinea Pig	sc	LD <sub>Lo</sub>	70	RTECS
emetine 2HCl	Child	po	LD	3	Merck

(?): 他の結果との比較から, 過ちであると推定した。

発病予防で0.5~1mg, 発作治療には3~4mg/day (60 $\mu$ g~80 $\mu$ g/kg) を使用しており, 過ちかあるいは特異体質であったのかもしれない。

Chlordaneの女性での経口LD<sub>Lo</sub>が0.12mg/kgであるとSigma-Aldrich (1988) とMEDITEXTに記載されていた。しかし, 経口投与でのヒトLD<sub>Lo</sub>が29mg/kg, TD<sub>Lo</sub>が3mg/kgとの報告があり, また, ラットのLDが283mg/kgであるとの報告もあり, データの信頼性は低い (表2.1-8)。

Digitoxinの経口LD<sub>50</sub>はネコで0.18mg/kgとされているが, げっ歯類では56mg/kgあるいは60mg/kgと報告されている。静脈内投与でのLD<sub>Lo</sub>はネコで0.18~0.3mg/kg, イヌでは0.5mg/kgであるが, ラットやマウスではLD<sub>50</sub>が約4mg/kgと相対的に毒性が弱い。一方, ヒトでの推定致死量はネコに近いがそれより低いと思われるが, 薬用量は0.1~0.2mg, 飽和薬用量は1.2~1.8mg (24~36 $\mu$ g/kg) であり, マイクロドーズ臨床試験の条件では問題となる毒性は起こさないとと思われる。健康人では10mg以上で心臓障害を起こすとされている。マイクロドーズ臨床

表2.1-7 BaCO<sub>3</sub>の単回投与毒性の種差

animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	0.017 (?)	③
Human	unreported	TD <sub>Lo</sub>	286	RTECS
Human	po	TD <sub>Lo</sub>	11	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	17	RTECS
Human	po	TD <sub>Lo</sub>	29	RTECS
Human	unreported	LD <sub>Lo</sub>	286	RTECS
Rat	po	LD <sub>50</sub>	418	③
Woman	po	TD <sub>Lo</sub>	800	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	800	RTECS

(?): 他の結果との比較から, 過ちであると推定した。

表2.1-8 Chlordaneの単回投与毒性の種差

animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
Woman	po	LD <sub>Lo</sub>	0.12 (?)	③MEDITEXT
Man	po	TD <sub>Lo</sub>	3.071	MEDITEXT
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	29	MEDITEXT
Mouse	po	LD <sub>50</sub>	145	MEDITEXT
Rat	po	LD <sub>50</sub>	200	MEDITEXT
Rat	po	LD <sub>50</sub>	283	RTECS
Rat	po	LD <sub>50</sub>	365~590	MEDITEXT

(?): 他の結果との比較から, 過ちであると推定した。

試験の上限用量の約100倍ではあるが、安全性薬理試験で心臓への作用が現れた場合には作用に100倍程度の差が起こり得ることに留意する必要がある（表2.1-9）。一方、digoxinではヒトのLD<sub>01</sub>とイヌのLD<sub>50</sub>とで大きな差はないが、モルモットでは10倍弱感受性が低い。

Phosphorus (White) (0.30) については、成人で最も低いLDは0.7であり、ラットやネコでのLD<sub>01</sub> (3~10mg/kg) との間に10倍程度の差があったが、ヒトの報告でも経口LDは0.3~26mg/kgの間であり、大きなばらつきがある。この場合には10倍程度の安全域を見込んで、ヒトに外挿する必要がある。Scilliroside (0.35) の毒性はげっ歯類で低用量から出ているが、イヌ、ネコ、ヒトのLD<sub>50</sub>はラットの100倍以上であり、極めて毒性が弱く、げっ歯類のデータに基づいて臨床試験を行っても特に問題とはならないと思われる。Fluoroacetic acid (0.468) ではヒトでのLDは他の動物と比較して低いがその程度は約10倍であり、種差は大きくない。また、ヒトでのLD<sub>01</sub>はマイクロドーズ臨床試験の35倍であり、それほど大きな毒性は現さないとと思われる。

Cantaridineの経口LD<sub>01</sub>致死量はヒトが0.428mg/kgであり、他の動物と比較し、100倍位低く（表2.1-10）、動物実験からの予測が困難と思われる。この薬物では不整脈や腎毒性が現れる。また、Potassium antimony tartrate trihydrate (0.428) ではマウスとヒトとの間に経口投与でのLDに約300倍という大きな差があり、ヒ

表2.1-9 Digitoxinの単回投与毒性の種差

animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
Cat	iv	LD	0.3	①
Guinea Pig	iv	LD <sub>01</sub>	0.31	RTECS
Pig	iv	LD <sub>01</sub>	0.4	RTECS
Dog	iv	LD <sub>01</sub>	0.5	RTECS
Rabbit	iv	LD <sub>01</sub>	1	RTECS
Rat	iv	LD <sub>01</sub>	3.9	RTECS
Mouse	iv	LD <sub>01</sub>	4.1	RTECS
Cat	po	LD <sub>01</sub>	0.18	④ RTECS
Man	po	LD <sub>01</sub>	0.286	RTECS
Woman	po	TD <sub>01</sub>	0.3	RTECS
Woman	po	TD <sub>01</sub>	0.4	RTECS
Guinea Pig	po	LD <sub>01</sub>	3.7	RTECS
Mouse	po	LD <sub>01</sub>	4.95	RTECS
Rat	po	LD <sub>01</sub>	23.75	RTECS
Rat	po	LD <sub>50</sub>	56	③
Guinea pig	po	LD <sub>50</sub>	60	④

トで毒性が強く現れる。静脈内投与でもヒトのTD<sub>Lo</sub>とマウスでのLD<sub>50</sub>との間に45倍の差がある。Aminopyridine (0.59) においても、ヒトとイヌとの間に約6000倍の種差があった。ヒトとラットの間にも大きな種差が現れることがある。麻薬鎮痛薬のMethadoneのLD<sub>Lo</sub>は小児で0.5あるいは1.313, 成人で1.43mg/kgと記されている。これらは他の動物と比較し、100倍以上低い。これらの系統の薬物では比較的大きな種差があり、ヒトで強く毒性がでる可能性が高い。しかし、それらのLDはマイクロドーズ臨床試験の用量と比較すると200倍以上大きい。Atropine (1, 0) やNicotin (0.6) もそれぞれ548倍および83倍の種差があり、ヒトで低用量から毒性が現れる。これらの系統の薬物では実験動物の症状を注意深く観察するとともに、マイクロドーズ臨床試験の条件である薬理作用発現用量の1/100かつ2 $\mu$ g/kg以下での臨床試験を行うことにより、臨床試験被験者の安全を確保する必要がある。なお、Arsenic (III) oxideもヒトで毒性が現れやすく、LDが実験動物より28倍小さかった。金属化合物のなかにはヒトで強い毒性を低用量で現す場合があった。

Amanitin 0.10やDinophysistoxin-1<sup>#</sup> (0.16), Okadaic acid<sup>#</sup> 0.2, Neosaxitoxin<sup>#</sup> 0.21, Veratrum alkaroid<sup>#</sup> 0.4, Norephedrine (1.0), Anisatin (1.2~2), Daifacinon (1.5), Mesaconitin (1.9) ではヒトでの致死量に関するデータや種差について考察するための情報がなかった。これら以外のものについて、ヒトと実験動物とのLDの種差を表2.1-11にまとめた。これによれば、Abrin Toxin類を除けば、ヒトと実験動物のLDの差はほぼ100倍以内に納まっているが、4-AminopyridineやAntimony potassium tartrate trihydrate, Atropine, Cantharidine, Digitoxine, Dipyridamole, Methadoneのように100倍以上の差を示すこともあり、注意が必要であるが、いずれもLDは2 $\mu$ g/kgより100倍以上大きく、マイクロドーズ臨床試験実施においては、特に問題となるとは思われなかった。

今回収集した毒性試験結果の範囲では、マイクロドーズ臨床試験で定められた

表2.1-10 Cantharidinの単回投与毒性の種差

animals	Route of dosing	Type of LD	LD (mg/kg)	Ref.
Human	po	TD <sub>Lo</sub>	0.28	RTECS
Human	po	LD <sub>Lo</sub>	0.428	③RTECS
Mouse	ip	LD <sub>50</sub>	1	RTECS
Rabbit	po	LD <sub>Lo</sub>	20	RTECS
Rabbit	po	LD <sub>Lo</sub>	50	RTECS
Dog	po	LD <sub>Lo</sub>	50	RTECS
Dog	po	LD <sub>Lo</sub>	60	RTECS
Cat	po	LD <sub>Lo</sub>	310	RTECS

表2.1-11 経口投与での致死量の種差

	ヒト <sup>#1</sup> LD <sub>50</sub>	マウス <sup>#2</sup> LD <sub>50</sub> max	ラット <sup>#2</sup> LD <sub>50</sub> max	イヌ <sup>#2</sup> LD <sub>50</sub> max	動物 <sup>#3</sup> / ヒト	註
Abrin A toxin	0.007	6,638			948,286	
Aconitin	28	1			0.04	
Aldrin	1.25*	18	38	65	52.0	* Child, TD <sub>50</sub> (human) = 14mg/kg
Alphaprodine HCl	1.4	68	90		64	
4-Aminopyridine	0.59	658	1,050	3,700	6,271	
Antimony potassium tartrate trihydrate	1.857	600	115		323	
Arsenic (III) oxide	1.429	20	40	10*	28	* : LD <sub>50</sub>
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	* LD <sub>50</sub>
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	0.286	4.95	56	0.3	196	
Digoxin	0.2			0.3	1.5	
Diphenoxylate	1.515	337	221		222	
Dipyridamole <sup>#4</sup>	1.429	2,150	8,400	400	5,878	
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 LD <sub>50</sub>
nicotin	0.6	24	50		83.3	
Phosphorus (White)	22			2*	0.1	LD <sub>50</sub>
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 (I) sulfate	2.166	35	16	16	16	
(+/-)-Warfarin	6.667*	323	1.6	3	48	* : TD <sub>50</sub>

#1 : ヒトでのLD<sub>50</sub>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LD<sub>50</sub> 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LD<sub>50</sub>で実験動物の中で最も大きいLD<sub>50</sub> max値を割った値。

#4 : ヒトでのLD<sub>50</sub>はヒト常用量25~100mg/回より低い。

過ちと推定されたデータは除いて計算した。

100 $\mu$ g/man 以下かつ薬理作用発現量の1/100未満という条件での臨床試験実施において特に毒性が問題となる薬物はないと思われた。しかし、Digitoxinのように強心配糖体やAtropinやMethazoneのように中枢神経系に作用する薬物の場合は、ヒトで低用量から強い毒性が現れる場合もあることがあることから、そのような範疇の新規薬物について、マイクロドーズ臨床試験の用量以上をヒトに投与する場合には、2種の動物を用いて試験をしたり、相対的に種差の小さい静脈内投与での作用を検討するなど、特に安全性に留意して臨床試験を計画する必要があると思われた。

## 2 近年の医薬品承認データにおける単回投与および反復投与毒性試験結果の検討

現在インターネット上で公開されている平成11年9月以降承認分の承認審査資料(新有効成分含有医薬品)105品目のデータを調査した。その結果、経口投与および静脈内投与での単回投与毒性試験結果から推測した無毒性量あるいは無影響量はそれぞれ10mg/kg~2,000mg/kgおよび0.5mg/kg~223mg/kgの範囲にあり、ヒトに100 $\mu$ gの投与を行った際に問題となるような薬物はなかった。ただし、最低用量でも毒性発現が認められている試験もあり、このようなものの中にヒトに100 $\mu$ gの投与を行った際に毒性が生じるようなものが含まれている可能性は否定できない。一方、単回投与における致死量が50mg/kg以下の薬物は、げっ歯類では経口投与で7物質、静脈内投与で17物質、非げっ歯類では経口投与で4物質、静脈内投与で8物質で、最も毒性の強いもので、致死量は5 $\mu$ g/kgであった。中枢神経系用薬、抗腫瘍薬、循環器用薬に致死量の低いものが目立った。

1カ月までの反復投与試験においては、動物試験における無影響量とヒトにおいて100 $\mu$ gを投与した際の投与量(ヒト体重を60kgと仮定した場合1.7 $\mu$ g/kg)から安全域を算出したところ、安全域10倍未満の薬物が経口投与で1物質、静脈内投与で2物質存在した。また、調査した範囲では、薬理作用発現量の1/100以下で、100 $\mu$ g以下の条件でヒトに投与した際に、毒性を生じる可能性のある薬物は見当たらなかった。

臨床における1日投与量が100 $\mu$ gを下回る医薬品にはファレカルシトリオール、マキサカルシトールなどの活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤類、リマプロスト、アルプロスタジルなどのプロスタグランジン製剤類、塩酸プロカテロール、臭化イプラトロピウムなどの気管支拡張剤類、その他、リオチロニンナトリウム、酢酸デスマプレシンがあり、ヒトに100 $\mu$ gを投与した際に問題が生じる可能性を有する医薬品が存在するが、薬理作用発現量の1/100量を投与するとした際には毒性学的な問題はないものと考えられた。

承認された医薬品をもとにした検討の場合、開発途中で脱落したような毒性の強

い薬物のデータが含まれないことが問題であり、ヒトに投与した後のデータであるので、薬理作用発現量に見積もりのミスがないという点も考慮する必要がある。これらのデータを活用する上ではこれらの点を十分に考慮する必要がある。

### 3 工業用化学物質の安全性評価データの検討

既存化学物質点検物質および他の工業用化学物質データから、単回投与毒性および反復（主に28日間）投与毒性試験結果について調べ、その毒性の現れる用量を比較してみた。その結果、約750物質の単回投与毒性試験においてLD<sub>50</sub>が20mg/kg以下のものは3であった。一方、2,366物質の反復投与試験においてNOELが2mg/kg以下の物質は54であった。また、反復投与試験でNOELの低い物質を中心に、個別の物質の単回および反復投与毒性のそろっているデータを比較し、マイクロドージングの試験計画において、必要な毒性学的背景について検討した。その結果、反復投与による肝臓細胞肥大、腎臓硝子滴、甲状腺や副腎など内分泌系への低用量影響は、これまでの単回投与試験では予測が困難であると考えられた。一方、神経毒性や貧血、胃（消化器系）の刺激性などに関しては、これまでの単回試験でも情報を得る可能性があると思われた。

#### まとめ

今回収集した毒性試験結果の範囲では、マイクロドーズ臨床試験で定められた100 $\mu$ g未満かつ薬効量の1/100以下という条件の経口投与で、特に強い毒性で問題となると推定されたものはリシン類以外にはなかったが、ヒトでの致死量と実験動物での致死量に100倍以上の大きな差があるものがあったことから、経口投与量をマイクロドーズ臨床試験での用量より上げるためには、2種の動物を用いたり、静脈内投与での毒性を検討するなど慎重な対応が必要であると思われた。通常の単回投与試験の反復投与試験結果の予測性については不十分であった。今後、ICHの場でM3ガイドラインが見直される予定であり、原報や個別データをもとにマイクロドーズ臨床試験実施に必要な非臨床試験の範囲について、さらに検討する必要がある。また、今回の調査の範囲ではタンパク質やペプチド類についての情報は少なく、さらなる検討が必要である。

# 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—

マイクロドーズ・探索臨床試験研究会有志

杉山 雄一 (東京大学大学院薬学系研究科) 栗原千絵子 (コントローラー委員会)  
 矢野 恒夫 ((独)科学技術振興機構 キーテクノロジー研究開発業務室)  
 馬屋原 宏 ((株)国際医薬品臨床開発研究所) 残華 淳彦 (武田薬品工業株式会社)  
 熊谷 雄治 (北里大学東病院治療管理センター) 西村伸太郎 (アステラス製薬株式会社)  
 伊藤 勝彦 ((財)先端医療振興財団/クラスター推進センター)  
 谷内 一彦 (東北大学大学院医学系研究科) 加藤 基浩 (中外製薬株式会社)  
 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)  
 須原 哲也 ((独)理化学研究所フロンティア研究システム) 池田 敏彦 (三共株式会社)

## 1 背景

「マイクロドーズ臨床試験」という医薬品候補化合物スクリーニング手法が、一定の範囲の医薬品開発の効率化に有効であることは、欧州医薬品庁 (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : EMEA) による政策文書 (2003年, CPMP/SWP/2599/02)<sup>1)</sup>、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) による Exploratory-IND (以下, 探索的IND) ガイダンス<sup>2)</sup> (2006年) の発行により、国際的コンセンサスとなった<sup>3, 4)</sup>。臨床試験実施の前提として必要な非臨床試験の考え方は、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) 合意として「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」<sup>5)</sup> (以下, 「ICH-M3」) によって示されてきた。これに対して、EMEAは「マイクロドーズ臨床試験」の場合に限定、FDAはより薬効用量に近い探索臨床試験まで視野を広げて、従来型の第I相試験よりも前の段階に行う臨床試験について、その前提として必要な非臨床試験の項目を減らすことが出来ることを示した (表1)。

従来型の第I相試験以前の探索臨床試験の前提として必要な非臨床試験の考え方をめぐる議論はこれらの文書発行以前からあったが、これらの発行を受けて、マイクロドーズ臨床試験、および探索臨床試験を含む第I相試験の実施要件となる非臨床試験につき三極間であらためて調和させる動きが強まり、2006年10月末から11月初めにかけてのICHシカゴ会議でICH-M3ガイドライン改訂の専門家作業グループ (EWG) として立ち上がった。このEWGでは、生殖毒性試験や反復投与毒性試験に関する日・米・欧間の従来からの不一致点とともに、マイクロドーズ臨床試

表1 マイクロドーズ臨床試験を含む探索的臨床試験の実施に必要な非臨床試験の考え方(文献4より転載)

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臨床試験の実施要件		
	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"> <li>安全性薬理試験 (呼吸器・循環器・中枢機能への影響評価)</li> <li>単回投与毒性試験</li> <li>反復投与毒性試験</li> </ul> 注：以下は上記以外に必要とされる情報： <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>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)</li> <li>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</li> </ul>	
単回投与の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>場合によっては単回投与急性毒性試験のみで可</li> </ul>
マイクロドーズ臨床試験		
投与量上限	<ul style="list-style-type: none"> <li><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100µg/human以下</li> <li>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</li> <li>複数の候補化合物を投与する際も、総量は100µg/human以下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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100µg/human以下</li> <li>イメージング剤は、後者の基準</li> <li>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</li> <li>タンパク製剤では30ナノモル以下</li> </ul>
投与回数	<ul style="list-style-type: none"> <li>単回投与</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>単回投与</li> </ul>
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1000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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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種のほ乳類, 両性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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種のほ乳類, 両性)</li> </ul>
その他の非臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> <li><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)</li> <li>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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>遺伝毒性試験及び安全性薬理試験は不要</li> </ul>
その他の規制枠組	<ul style="list-style-type: none"> <li>GLP, ヘルシンキ宣言*4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GLP, IND規則*5</li> </ul>
対象外	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオテクノロジー由来医薬品にはICH-S6<sup>7)</sup> 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</li> <li>抗がん剤 (CPMPガイダンス)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

\*1: マイクロドーズ臨床試験については、EMAの2003年のposition paper<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>より。

- \* 3: ICH-E11<sup>10)</sup>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<sup>9)</sup>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<sup>11)</sup>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。

験や探索的IND試験の扱いが協議され、2007年下半年にはStep2に、2008年10月から11月には最終化される見込みである<sup>6)</sup>。

また、2006年末に公表された内閣府総合科学技術会議における報告書<sup>12)</sup>では「マイクロドージングを含む探索的早期臨床試験について、その導入に向けて欧米のような指針を早急に検討すべき」とあり、工程表ではその実施時期を「平成18年度より検討・平成19年夏結論」としている。

## 2 指針作成への提言

マイクロドーズ臨床試験の日本国内での実施を促進するためには、ICH会議での結論を無為待つのではなく、実施のための要件を急ぎ整備すべきである。この要件としてはまず、その実施に必要な非臨床試験についての要件を明らかにする必要があるが、それだけでは十分ではない。前提となる非臨床試験のみならず、臨床試験自体の実施方法、結果の解釈、被験者の保護と信頼性保証の枠組みを整備することが必要である。そのような観点から、杉山が「マイクロドーズ臨床試験研究会」\*を主導し、この課題に関心を持つ人々の間の議論を集約し、実施のための指針を作成すべきとする提言をまとめ、2006年10月刊行した<sup>4)</sup>。この論文は、マイクロドーズ臨床試験についての各方面の考察に続く結論部分で、指針の項目（本稿の〔1〕～〔9〕の各標題部分）のみを提示したものであった。

その後も同研究会ではこれら項目についての議論を重ね、本稿においては、上記論文で提示された項目（標題）ごとの「論点」を提示し（本稿〔1〕～〔9〕の枠内）、それら論点に関する議論、判断、今後の検討事項を紹介する形となった（本稿〔1〕～〔9〕の枠外）。これらの記述は筆者らの間でも完全な意見の一致を達成しえたものではない。しかしながら、こうした合意に至る途上の議論を紹介することに意義があると考え、現時点での考え方をまとめる論説としてここに収載することとし

\* 杉山が各分野の有識者に呼びかけ、自発的な参加者により緩やかなメンバー構成で研究活動・意見交換を行っている、私的な研究会。後に述べるように、本稿執筆を契機に、「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」と研究会名称を改称することとした。指針作成の今後の動向は、杉山の分子薬物動態学教室のホームページ（URL <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~sugiyama/index.html>）に随時掲載するので、ご意見・ご指示をお寄せいただきたい。

た。それは何よりも、本稿を読まれた読者の方々に、忌憚のない意見を寄せていただくことによって、より広い範囲の人々が活用しやすい「指針」を作成することを、筆者らは望んでいるためである。

### 3 指針の位置づけ

筆者らが作成を目指す指針は、行政の発行する、実施要件を示す規則のような指針ではない。むしろ、自主指針、あるいは手引書（マニュアル）、実施のためのハンドブックのような性質のものを目指している。なぜなら、「マイクロドーズ臨床試験」の実施そのものが日本で禁止されているわけではなく、現状でも実施可能であるが、目的に適った効率的な実施のためには、様々な規制上の障壁があるため効率が見込めず、また、方法論的知識の普及が十分でないために、日本企業は国内での実施を躊躇する現状があるためである。

本指針作成のプロセスで、規制の改正や、方法論についての合意形成が必要な点も、より明らかになると思われる。規制改正や、方法論等の合意形成のための活動も平行して行ってゆきたいが、ここで作成する指針は、あくまで手引書的な性質のものとして提示し、今後のより広範な議論や科学の進展に応じて改編してゆけるものを目指している。

また、「マイクロドーズ臨床試験」についての様々な論点を考察するうちに、探索臨床試験や、開発プロセスの後期に至るまでに様々な形で応用可能な分子イメージング技術に関する貴重な論点が浮かび上がり、知識を集積することが出来た。このため、本書の刊行を契機として、「マイクロドーズ臨床試験研究会」を、「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」と改称し、今後の動向を杉山の教室のホームページに掲載してゆくこととした\*。

なお、今回は低分子化合物のマイクロドーズ臨床試験について考察しており生物学的製剤については別途考察が必要である。

このような位置づけ・性質の指針であることを前提に、前回論文<sup>4)</sup>で示した [1]～[9]の各項目について、2006年末までに提示された論点、これらについての議論、判断、今後の検討事項を、以下に紹介する。

### 4 指針の各項目における論点と議論・考察

#### 項目 [1] マイクロドーズ臨床試験の定義

- 「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 $\mu$ g/human以下の用量で単回投与する臨床試験」とする記述の妥当性
- EMEA, FDA, MHLW間の記述の調和（ICH-M3で検討）

● 補足説明として以下の記載：

- 複数の化合物を同時投与することが可能かどうかの記載
- 複数回数投与を「単回投与」として扱える範囲
- 目的についての記載
- 分析手法についての記載

● 用語と定義

「マイクロドーズ臨床試験」の定義以前に、その記載方法や略称についても、本研究会では多くの議論があった。microdose, microdosingなど英文を使うこと、及びMDという略語を使うことの適否、あるいは微量投与といった日本語表記を正式表記とすべきか、など検討課題はあるが、ICH-M3ガイドラインの日本語通知化の中で決まってゆくものと思われる。

定義については、EMAの政策文書とFDAガイダンスの記載を照らし合わせれば必然的に導き出されるが、両文書の間でも微妙な違いはある。以下、EUの定義とFDAの定義をできるだけ原文に忠実に翻訳したものを並べる：

EUの定義

以下の文脈では、「マイクロドーズ」とは、*in vitro*および*in vivo*で得られた一次薬力学的データに基づき、被験物質が薬理作用を発現すると計算される投与量の100分の1未満（典型的には低いマイクログラム範囲あるいはそれ未満）および最大量100マイクログラムあるいはそれ以下の投与量と定義される。

FDAの定義

マイクロドーズとは、（動物のデータに基づき）被験物質が薬理学的作用を発現すると計算される投与量の100分の1未満、および最大100 $\mu$ g以下の投与量と定義される（画像診断薬では後者の基準が適用される）。合成薬と比較した場合の分子量の大きさから、タンパク製剤の最大投与量は30nanomoles以下である。

このように、マイクロドーズの上限の定義は両者で同一であるが、FDAの定義には画像診断薬の場合やタンパク製剤の場合も触れられており、より実用的な定義を目指しているように思われる。

「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 $\mu$ g/human以下の用量で単回投与する臨床試験」との記述は、本稿に先立つマイクロドーズ臨床試験研究会による論文<sup>4)</sup>における記述であるが、この定義でよいかどうかを決定する必要がある。

● 補足説明

- 複数の化合物を同時投与することができるかどうかの記載

EMAの政策文書では、定義に付随する注意書きに「いかなる場合においても

投与される被験物質の合計量は100 $\mu$ gを超えてはならない」と記載されているが、この「被験物質」の原語が“test compound (s)”と、複数形も添えられていることから判断すると、複数の候補化合物を同時に投与することも想定されている。このような方法が実際に必要かどうかの検討、及び日本でもこのような表現をするべきかどうかの検討も必要である。

- 複数回数投与を「単回投与」として扱える範囲

「毒性試験法ガイドライン」<sup>13)</sup>では、「単回投与」の意味は、1日のうちに複数回数投与する場合も含まれる。これらは専門家にとっては当然の定義であるかもしれないが、一般の医療従事者や被験者にとっては、服用する錠剤の数、注射や点滴を受ける回数、薬物の種類の数、等で「回数」を認識するので、マイクロドーズ臨床試験の場合の「単回投与」という用語についての明確な定義が必要である。

- 目的・方法についての記載

マイクロドーズ臨床試験の目的については、「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行うこと」<sup>4)</sup>とされるが、この目的を「定義」に含めるかどうか（EMA政策文書やFDAガイダンスでは、定義としてではなく定義の前後に付帯的説明として記載されている）、すなわち日本の場合も、定義としてではなく付帯的説明として記す場合に、スクリーニング以外の目的、例えばヒト特異的代謝物の早期発見や、分子イメージングについても記すかどうかを検討する必要がある。

- 分析手法についての記載

マイクロドーズ臨床試験における測定方法については、AMS、PET、LC/MS/MSなどの分析手法につき、以下のような記述が可能である<sup>4)</sup>。

分析手法としては、被験物質を<sup>14</sup>C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。また現状では成果が十分ではないが、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<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>F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。