

項目〔2〕マイクロドーズ臨床試験以外のヒト・スクリーニング手法の選択肢の明確化

- 従来型の第 I 相試験より前に実施する試験方法
 - ・薬理的臨床至適用量決定のための初期臨床試験（FDA ガイダンスのカテゴリー-2）
 - ・作用機序（MOA）検討用の臨床試験（FDA ガイダンスのカテゴリー-3）
 - ・従来型の第 I 相試験に近い方法によるスクリーニング
 - ・カセットドーズ臨床試験

● 従来型の第 I 相試験より前に実施する試験方法

本指針はあくまで「マイクロドーズ臨床試験」の実施のための指針であるが、これは従来型の第 I 相試験よりも前に行う探索臨床試験またはスクリーニング手法の一つであるため、他の試験方法の選択肢も明確にすることによって、マイクロドーズ臨床試験の位置づけも明確になる。

FDA ガイダンスには、マイクロドーズ臨床試験が、「C. Safety Program Design-Example（安全性プログラムのデザインの例）」の項に挙げられた3つの例のうち最初の例（以下カテゴリー-1と略す）として記載され、それに続けて、

- ・薬理的臨床至適用量決定のための初期臨床試験（以下FDA ガイダンスのカテゴリー-2）
- ・作用機序（MOA）検討用の臨床試験（以下FDA ガイダンスのカテゴリー-3）

とする試験方法が提示され、それぞれに必要な非臨床試験が示されている。また、本書では、野村が従来型の第 I 相試験とほぼ同じ目的で行われる臨床試験において、より少ない非臨床試験の実施を前提に示うことを論じ、さらに、「複数の化合物を混合して被験者に投与するカセットドーズ・マイクロドーズ臨床試験」を紹介している。カセットドーズの方法論は、非標識体のLC/MS/MSによる高感度分析を前提にしているが、複数の化合物が存在しても高感度分離分析法が可能の場合には、有用な方法となる可能性がある。これらの方法論は、開発戦略全体の中での選択肢として今後妥当性を検証すべきものである。こうした複数の選択肢を示しておくことは、今後の日本における探索臨床試験の促進の一助となると思われる。

項目〔3〕マイクロドーズ臨床試験の実施の要件とされる非臨床安全性試験

- マイクロドーズ臨床試験の実施のために最低限必要な非臨床安全性試験
 - ・「必要な」の定義
 - ・（通常型）単回投与毒性試験
- 今後要件として検討が必要な非臨床安全性試験

- 拡張型単回投与毒性試験
- 薬剤の性質等に応じて要・不要を検討すべき非臨床安全性試験
- 局所刺激性試験
- 非臨床安全性試験に対する GLP 適用の必要性

マイクロドーズ臨床試験の実施の要件とされる非臨床安全性試験については、馬屋原が詳細に論じており¹⁴⁾、結論として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は、通常型の単回投与毒性試験だけでよいのではないかと提案している。ただしこの場合の「必要な」の意味は、被験者の安全を確保するために規制当局が最低限（すなわち「minimum requirement」として）要求すべきという意味に定義し、企業が他の理由で自主的に実施する非臨床試験とは区別すべきであるとしている。以下、その根拠を要約的にまとめる。

• (通常型) 単回投与毒性試験

必要。規制当局の検討でも、マイクロドーズの上限以下でも致死的なもの（一部のトキシシン類）や、薬理作用・毒性作用を持つものがある。これらは通常 *in vivo* の薬効薬理試験で排除されると考えられるが、薬理学の専門家に毒性学的素養があるとは限らず、又薬効薬理試験が *in vivo* とは限らないので、別途、毒性学的検討が必要と考えられる。また、動物からヒトへの外挿が困難なバイオ産物を除いたとしても、きわめてまれに種差により動物よりヒトの感受性が高い場合があることも否定できないため、ヒトよりも少なくとも3桁以上高い用量で動物に何が起こるかを見ておく必要があると考える。これらの目的には通常型の単回投与毒性試験で十分である。

• 拡張型単回投与毒性試験

不要。上述のように通常型の単回投与毒性試験で十分と考えられるため。また、拡張型単回投与毒性試験に実務上のさまざまな問題があることが上述の文献¹⁴⁾ に詳細に論じられている。

• 安全性薬理試験

不要。安全性薬理試験ガイドラインによればもともとこの試験は臨床投与量あるいはそれ以上の投与量における薬理学的・毒性学的作用を検討することが目的であり、マイクロドーズ臨床試験の用量の定義から不要である。FDA も不要としている。

• 反復投与毒性試験

不要。1996年のFDAによるスクリーニングPhase I 試験の認可以来、単回投与に限定した臨床試験に反復投与毒性試験のデータは不要であるという考え方はFDAの基本政策であり、科学的根拠もあり、これを否定する根拠はない。EUもマイクロドーズ臨床試験の認可でこの考え方を受け入れている。

- 局所刺激性試験

単回投与毒性試験を臨床予定投与経路で実施すれば、その中で局所刺激性も評価できるため、通常の場合不要である。

- 遺伝毒性試験

EUは必要とし、FDAは不要としている。長期投与される医薬品中に不純物として含まれる遺伝毒性陽性物質に関する毒性学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern）の観点からの1日許容摂取量との比較、及び多数の発がん性物質の発がん性の閾値とそれらの物質のマイクロドーズとの比較でも、マイクロドーズの単回投与に危惧すべき問題は無いと結論される。

- 生殖毒性試験

生殖毒性試験については、EUもFDAもまったく触れていないが、マイクロドーズ臨床試験に先立って要求する必要は無いと考えられる。一般に生殖毒性では、ある用量以下の低用量では毒性が見られない閾値、すなわち発生学的無毒性量（DNOAEL）が存在することが確立している。ヒトを含む各種動物に強い催奇形性を持つサリドマイドの場合でも、各種動物におけるその数週間投与のDNOAELは、マイクロドーズの上限値の500～1500倍であり、マイクロドーズの投与に特に危惧すべき理由は無いと考えられる。

以上、文献¹⁴⁾の内容を要約した。なお、マイクロドーズ臨床試験の開始に必要な非臨床試験は、今後ICH-M3ガイドラインの見直しの議論の中で、マイクロドーズ臨床試験が取り上げられれば、その討議の過程で必然的に確定すると考えられる。

- 非臨床安全性試験に対するGLP適用の必要性

臨床試験をサポートする非臨床安全性試験は信頼性保証の観点からGLP¹⁵⁾準拠試験とすべきである。この考え方はEUのPP及びFDAの探索的INDガイダンスの立場とも一致する。

なお、マイクロドーズ臨床試験の前提となる非臨床試験のGLP適合性に関しては、2004年薬物動態学会の学術年会において野村¹⁶⁾が科学的合理性のある柔軟な運用を求める提言をしている。FDAも「(マイクロドーズ臨床試験を含む) Exploratory IND用の全ての非臨床安全性試験にGLPが適用される」と書いているが、その一方で「GLP適用免除については当局と事前相談せよ」、また、「全てのGLP不適合部分については正当化が必要である」と記載しており、あくまでもFDAの了解の下ではあるが、GLPの若干の柔軟な運用の可能性を示唆している。今後、日本におけるマイクロドーズ臨床試験の前提となる非臨床試験においても、GLPの理念を損ねることなく柔軟な運用を検討すべきであろう。

項目〔4〕「予想臨床用量の1/100未満」の投与量設定方法

- 「予想臨床用量」の推定
 - ・ 経験的な方法：動物での薬理効果発現投与量をもとに体表面積換算（①）。
 - ・ ファーマコキネティクス情報を用いる方法：最大血中濃度（Cmax）あるいは、血中濃度時間曲線下面積（AUC）を基準にする（②）。
- ①または②の方法で求めた予想臨床用量の1/100を計算し、「1/100未満」と100 μ gの小さい方を「マイクロドーズ」とし、これより当該試験の投与量を設定する。

ここでは、「予想臨床用量」の上述の①②の設定方法について概説する。そこから1/100は自動的に計算出来るが、さらにその計算値からcase by caseで実際の投与量を設定するプロセスがある。

<予想臨床用量の設定方法>

①経験的な方法

動物での薬理効果発現投与量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの臨床用量を推定する方法である。以下の理由により、現状の多くは、この方法で臨床用量が推定されているものと考えられる。体表面積換算する方法は、FDAの初回投与量設定法のガイダンス¹⁷⁾に採用されている方法であり、さらに、Exploratory IND Studiesの薬理学的影響の研究に関しても、初回投与量はラットのNOAELの体表面積換算した用量の1/50としている。また、EMAの拡張型単回毒性試験のlimit doseの動物からヒトへのallometric scalingに関して引用しているCPMP/ICH/283/95では体表面積換算を記載している。これらのことから、現在、体表面積換算による方法が採用されているものと考えられる。しかし、本予測方法はあくまでも経験則であり、薬物代謝酵素、腎排泄の程度、蛋白結合率などの種差が考慮されておらず、精度の高い予測法とは言い難い。有効血漿中濃度がヒト組織や細胞を用いた*in vitro*あるいは動物を用いた*in vivo*のデータを基に予測可能であれば、精度の高い方法として、②の方法が推奨される。

②ファーマコキネティクス情報を用いる方法

薬効発現の機構によっても異なるが、最大血中濃度（Cmax）あるいは、血中濃度下面積（AUC）を基準にする方法。ここでは、Cmaxを基準にする方法について解説する。まず、適切な動物での薬効発現用量における最大血中濃度（Cmax）を求める。動物とヒトの血漿タンパク結合の種差を補正し、ヒトで薬効の発現するCmax（ヒト推定Cmax）を推定する（この方法では、血漿タンパクと結合していない遊離型のCmaxが同じところで、動物でもヒトでも薬効が発現すると仮定している）。さらに、動物の分布容積と、動物、ヒトでの血漿タンパク結合情報からヒト

における分布容積 (Vd) を推定する。最後に、ヒト推定CmaxとVdの積から、ヒトでの薬効用量を計算する。

Cmaxでなく、AUCを薬効の基準として用いる場合にも同様に考え、動物で薬効が得られた際の遊離型のAUCと同じAUCを示す投与量を臨床推定用量とする。AUCを基準にする方法の詳細については、本書第3章2節を参照されたい。

項目〔5〕 標識物質の安全性担保のための被曝レベルの設定方法と内部被曝量の評価方法

- ヒト内部被曝量推定のための実験動物を用いた体内分布試験の標準化（動物種・例数・投与量等）
- 実験動物の内部被曝データからヒト内部被曝線量推定法の設定（用いる核種に対応する内部被曝量推定計算および安全係数）
- ボランティアにおける許容被曝線量の設定

- ヒト内部被曝量推定のための実験動物を用いた体内分布試験の標準化（動物種・例数・投与量等）

放射性標識化合物をヒトに投与した際の内部被曝量推定のために、特に¹⁴C標識化合物については欧米では有色ラットに臨床投与経路にて投与後、経時的に各臓器・組織中放射能濃度を測定している。この動物体内分布試験に関する標準的方法に関するガイドラインは存在しないが、動物実験に基づいた評価は臨床応用に必須であり、典型的なものとしては、以下のような方法がある。

- ① まず1時点1匹の動物を用いて薬物投与後10時点ぐらいの時点で安楽死後凍結（投与後3日あるいは7日など、長時間の時点を含める）、全身の薄切片を作成してX線フィルムやイメージングプレートで放射能の分布画像データを取得し、定性的に放射能濃度の高い臓器・組織を特定する。特に長期間残留する傾向のある臓器・組織を確認することは重要となる。
- ② 前述の方法で放射能濃度を定量的に測定すべき臓器・組織を選定し、今度は1時点3～5匹の動物を用い、前述の定性的体内分布評価法と同じプロトコールに従って標識化合物を投与、安楽死後解剖し、各臓器・組織中放射能濃度を測定する。

解剖して臓器・組織を摘出する代わりに全身切片を用いた分布画像データを定量化して放射能濃度を測定する方法もある。PET核種での標識化合物の場合にはPET測定そのものを実施することにより、動物における体内分布データを上に記載した方法よりも容易に得ることが可能である。

いずれの方法でも良いが、方法論、用いる動物種、投与量、時点数、動物例数にある程度の標準的な考え方を示す必要があると思われる。

●実験動物の内部被曝データからヒト内部被曝線量推定法の設定（用いる核種に対応する内部被曝量推定計算および安全係数）

実験動物の体内分布データを用いて、適切な計算式に基づいて動物での内部被曝量を求め、ある安全係数を乗ずることにより、放射性標識化合物のある投与量を投与した時のヒトにおける内部被曝線量を計算することが可能である。当然、計算方法は核種によって異なるべきである。これらの計算については欧米ではすでに実施されており、国際的にも認められた方法がある。我が国においてもPET核種についてはヒトに適用する目的で実際に計算が行われている。 ^{14}C についても放射線内部被曝量推定の専門家に諮って適切な計算方法を採用する必要があるであろう。実験動物とヒトでは薬物動態に種差があることから、薬物動態学的手法により種差を補完するような改良をこの計算方法に加えても良いが、現時点ではヒト内部被曝量推定に関しては国際的に認められた方法の選択について専門家に一任せざるを得ないと考えられる。 ^{14}C とPET核種、いずれの核種で標識した化合物を用いる場合でも、以上のような動物内部被曝データからヒト内部被曝量を外挿する手順を踏む必要があると考えられる。

こうした計算は英国ではAdministration of Radioactive Substances Advisory Committee (ARSAC)のような公的機関が実施しているが、我が国においてはこのような機関は存在しないため、医薬品開発支援機構（本書巻末にその設立趣意書を転載）のような組織がその役割を果たすことが期待される。

●ボランティアにおける許容被曝線量の設定

ボランティアの内部被曝線量がどの程度まで許されるのかについて、同様に専門家による議論が必須である。現在、我が国を含め、世界各国でボランティアによるPETを用いた研究が実施されているが、これらの研究における被曝量がどの程度の値であるのかについての調査も必要である。我が国ではPET研究が実施される際、施設倫理委員会の内部被曝量に対する考え方に施設間で統一された許容基準がない模様である。これらの調査結果は、現状で上限に近い内部被曝量に関する有用な情報をもたらすであろう。米国の施設委員会であるRadioactive Drug Research Committee (RDRC, 放射性薬剤研究委員会)の考え方の調査も有用である。

一方で ^{14}C 標識体については、ナノキュリーのオーダーでヒトに投与した時、多くの場合では1マイクロシーベルトを下回ると想定されており、この線量を毎日被曝しても一般公衆の年間許容被曝量である1ミリシーベルトを超えることはない。このような場合のヒト試験は英国では規制当局の関与が不要とされており、我が国においても内部被曝量がある基準以下の場合（たとえば1マイクロシーベルト）、内部被曝のリスクについては不問とするような考え方の導入が必要である。

以上のようにして、標準的な動物実験結果からヒト内部被曝線量を適切に推定し、この値から当該化合物のヒト上限投与量を合理的に求める手法の設定は必須のものであると考えられる。すでにヒトにラジオアイソトープを投与する試験が安全

に実施されている欧米における情報の活用（特に¹⁴Cの場合）や我が国におけるPET研究者の考え方の導入は有用である（PET核種の場合）。

項目〔6〕信頼性保証システム（非臨床試験，開発候補化合物，標識化合物）

- 品質保証試験に対するGLP適用の必要性
- 開発候補物質および標識化合物についての信頼性保証
 - ・ 非標識体の品質保証
 - ・ ¹⁴C標識体の品質保証
 - ・ ¹¹Cなどポジトロン核種標識体の品質保証

● 品質保証試験に対するGLP適用の必要性

臨床試験用の原薬と製剤の分析は、信頼性保証の観点からGLP¹⁵⁾ 準拠試験とすべきである。このことは通常のPhase 1試験でもマイクロドーズ臨床試験でも変わらない。ただし、試験の種類や測定項目はマイクロドーズ臨床試験が安全に行える保証ができれば良く、マイクロドーズ投与のリスクに見合った、緩和された条件でよい。安全性試験と分析試験をGLP準拠で実施すると共に、CMCの観点からは、安全性試験にて安全性が保証されたものと同じロットの原薬をマイクロドーズ臨床試験に用いることが強く求められる。

● 開発候補物質および標識化合物についての信頼性保証

マイクロドーズ臨床試験では、1) 研究目的である、2) 少ない投与量である、3) 1回限りの試験である（次のステップの臨床試験のためではない）の3項目が満たされるが故に、治験薬GMP¹⁸⁾に関する条件が緩和できると考えている。この課題については、以下の三つの領域に分類して検討した（表2）。

- ・ 非標識体の品質保証
- ・ ¹⁴C標識体の品質保証
- ・ ¹¹Cなどポジトロン核種標識体の品質保証

マイクロドーズ臨床試験を治験として実施する場合に、治験薬GMPをどこまで適用すべきか、との問いに対して、「何が不要で、何が必要か」を明確にしながら、まず一案として、「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 μ g/human以下の用量で単回投与する臨床試験」という定義に該当する場合であって、生物学的製剤は含まず、合成品の場合に限定した基準について、検討した。

治験薬GMPを論ずるにあたり、製造の施設基準などを「製造」の欄に、品質基準などを「製造物」の欄に大きく大別し取り纏めた。次に、非標識体、¹⁴C標識体、PET用¹¹Cなど標識体へ3分類し、各々の基準を記載し、さらに、FDAドラフトガイダンス¹¹⁾の考え方に従って安全性保証を行ったロットと異なる原薬、あるいは、

表2 マイクロドーズ臨床試験における信頼性保証の基準（合成品¹⁾，薬理作用発現量計算値の1/100未満，かつ，最大用量100 μ g/人以下）

	非標識体	¹⁴ C標識体	¹¹ Cなど標識体
製造 (施設・設備・工程・人材教育・組織・製造記録など)	<p>治験薬GMP適合施設</p> <ul style="list-style-type: none"> 施設（洗浄等が完全であり，コンタミがおこらないこと） 治験薬GMP組織（品質管理責任者，品質管理者，製造管理責任者等） Traceabilityを有する製造記録（原料の入手先，品質表，製造時の観察記録，製造結果（バッチレコード）等） <p>除外項目：設備・工程など</p>	<p>治験薬GMP不要²⁾ (最終化合物，HOT化合物の前駆体)</p> <ul style="list-style-type: none"> Traceabilityを有する製造記録（原料の入手先，品質表，製造時の観察記録，製造結果等） <p>除外項目：施設・設備・人材教育・組織など</p>	<p>同左 同左</p> <ul style="list-style-type: none"> HOT化合物の前駆体³⁾の製造には，GLP(物が物であり，それなりの品質があることの確認)レベルの対応は必要。 自動合成装置によるHOT化合物の前駆体の品質保証 最終物までの合成法・製造工程の予測的バリデーション 半自動合成の場合には逐次SOP作成 <p>除外項目：同左</p>
製造物 (含量・純度・安定性など)	安全性保証を行ったロットと異なる原薬を用いる場合		
	<p>①最終化合物： 治験薬GMP必要。特に分析試験。原則として通常のPh1試験に求められるものと同じ分析項目にて，EX-INDガイダンスにある治験薬GMP。</p> <p>②Cold化合物の前駆体，もしくは粗結晶： 治験薬GMPは必要であるが，その中身は，GLP対応と同等。最後の工程（最終物質への変換，精製）を治験薬GMP管理することでOK。</p> <ul style="list-style-type: none"> 分析試験：信頼できる品質結果とそれを裏付ける信頼できる試験方法等。 <p>除外項目：安定性など</p>	<p>HOT化合物の前駆体まではGLP対応</p> <ul style="list-style-type: none"> HOT化合物の前駆体の製造には，GLP（物が物であり，それなりの品質があることの確認）レベルの対応は必要。 分析試験：HOT化合物の前駆体が反応中間体であることを支持する分析結果，特性試験。 <p>除外項目：同左</p>	<p>同左</p> <ul style="list-style-type: none"> 基本的に最終製剤に限定 事前検査項目⁴⁾：性状・pH・容量・放射能量・放射化学的純度・比放射能・主原料混入量 事後検査項目：エンドトキシン試験・細菌試験など <p>除外項目：同左</p>

	非標識体	¹⁴ C標識体	¹¹ Cなど標識体
製造物 (含量・純度・安定性など)	安全性保証を行った同一ロットの原薬を用いる場合		
	①最終化合物： 治験薬GMP必要。但し，化合物の品質，出荷体制，分析を中心とした品質保証本位でOK（臨床試験実施に必要な最低限でOK。次の臨床試験へのステージアップに求められるものは不要）。 ②Cold化合物の前駆体： 治験薬GMPは必要であるが，その中身は，GLPと同等の管理でよい。最後の工程（最終物質への変換，精製）を治験薬GMP対応で実施すればOK。	同上	
放射線防護		周辺の放射能汚染や作業者の吸引などによる体内被曝に注意	周辺の放射能汚染や作業者の吸引などによる体内被曝に注意する。放射線障害防止法に基づく施設・設備（厚い鉛の壁で囲われたホットセルの中に設置した自動合成装置）を使用する。

- 1) 生物学的製剤については除外しているため，別途考察が必要である。
- 2) 現行規制の判断と合致するか，今後，法規制上の検証をしたい。
- 3) 本書第4章3 (2) に鈴木論文により記されている，自動合成装置による例えば，¹¹CH₃Iの様な標識した反応中間体を指している。
- 4) 短半減期であるが故に実施できる品質検査の項目や内容は限定される。

同一の原薬を用いる二つに分類して各々の基準を記載した。なお，治験薬GMPを完全に適用する必要がないと判断した部分については，マイクロドーズ臨床試験の科学的特質からの必然的な結論であるが，現行規制の判断と合致するか，今後，法規制上の検証をしたい。

AMS測定用の¹⁴C標識体やPET測定用の¹¹Cなど標識体（以下，HOT化合物）はヒト投与に際して非標識体（以下，COLD化合物）で希釈されるので，COLD化合物は治験薬の品質保証に最も影響を及ぼす。COLD化合物に関しては，通常の治験薬GMPが適用されるが，100μg以下の量では品質確認に重点をおくことでよく，最終の精製工程のみを治験薬GMP管理下で実施すればよい。ただ，100μg以上の場合は原薬の（安全性試験に用いたものとの）同一性に関係なく治験薬GMPが課せられる。

取り纏めに際して最も議論になったことは，¹⁴C標識体，PET用¹¹Cなど標識体の，「HOT化合物については治験薬GMPは不要」とする点である。すなわち，品質保証に関する部分をより手厚くし，治験薬GMPで求められている設備能力，製造信

頼性等は、品質上、問題の無いと考えられる目的物が得られるレベルでの管理で充分であり、逆に分析方法のバリデーションは、GLPレベルで保証を求めるという考えである。この考え方の根拠は下記のとおりである。

- ① 欧州EMAの考え方は、米国FDA、日本と少々異なる。基本的には、ヒトに投与される薬剤で安全性が保証できればよい、と考えられているため、治験薬GMP準拠の枠内で実施される場合にも、GMPは柔軟に解釈・運用されている。原薬は、製剤化工程で用いられる原料の一つにしか過ぎない（ただし、原薬は、生理活性があるので、その分の安全性保証は充分に行う必要がある）。現在、米国でも、同じような考え方がある。それゆえ、品質保証に関する部分をより手厚く考えたい。
- ② HOT化合物はヒト投与に際してCOLD化合物で希釈されるので、治験薬の中のHOT化合物の含有量は極わずかである。一方、不純物ガイドラインで明記されているように、含有量が0.1%以下の不純物は、目的物と類似の化合物（分解物、副生成物等）であれば、構造の確認、薬理活性、安全性が問われない。つまり、COLD化合物へのHOT化合物の混合量が0.1%以下であれば、治験薬と同じ基準で考える必要が無いとの考え方がある。不純物と意図的に標識する物質とはその位置づけが異なるが、安全性上問題がないと考えてよい。
- ③ しかし、「HOT化合物に対して治験薬GMPは不要」とするものの、何らの手当ても不要ということは決して無く、GLPと同じ水準の品質保証が必要である。表2は、合成品の場合に限定した基準について今後の検討のための叩き台として提示するものである。

項目〔7〕PET, AMS, LC/MS/MS法による試験実施方法

- PETによる試験方法
 - ・採血・採尿・スキャンの手順
 - ・被曝量の管理
- AMS, LC/MS/MSによる試験方法
 - ・採血・組織採取・採尿の手順

● PETによる試験方法

- ・採血・採尿・スキャンの手順

^{11}C -リガンドを用いたPETの場合、基本的に60-120分の連続スキャンを行い、静脈にラインを留置して継続的に採血して放射能と代謝分析（代謝物の割合を調べ）を行うことになる。 ^{18}F -リガンドなど長半減期のリガンドの場合はさらに長時間の体内動態を追うことが可能である。

通常のPET研究の場合、動脈ラインを入れて動脈血をとるが、マイクロドーズ

臨床試験の場合は必要ないと考えられる。軸方向のFOV (Field of View) が15-20cmのために全身のスキャンと標的臓器の連続スキャンを同時に行うことは無理で、被験者のベッドを移動させてデータを取る必要がある。標的臓器の連続スキャンのあとに、最後に全身の分布をスキャンすることなどが考えられる。たとえば¹¹C-リガンドの場合、60-90分間に脳の連続スキャンをして、その後に全身の分布を行う。

尿はスキャン終了後に採取して尿中の放射能を計測可能である。この場合も簡単なHPLC分析で代謝物の割合は算出することが可能である。しかし¹¹Cの場合は2-3時間(6半減期程度)ですべての検査を終了させる必要がある。¹⁸F-リガンドなどの場合、半日程度の観察(6半減期程度)は可能と思われる。

・被曝量の管理

PET/CT (PETとCTの合体) においては、CTによる被曝を別に考慮する必要がある。通常のトランスミッションが行える機器が望ましい。最近では、PET/CTの被曝量を低減させた製品も開発されている。またPET/CTの一部には連続スキャンが不可能な製品がある。

なお、被曝にはPET, SPECT以外の各種X線検査 (PET/CT, SPECT/CTでのCT検査など) による被曝も含む。

全身分布の時間経過のデータがあればヒトで被曝量を推定することは可能である。

● AMS, LC/MS/MSによる試験方法

・採血・組織採取・採尿の手順

AMSやLC/MS/MSの場合は、静脈から経時的に採血して放射能や代謝分析を行うことになる。尿の継続的採取が可能である。また長時間にわたる詳細な代謝物同定が可能である。

組織については爪、皮膚、毛髪などは比較的容易に採取可能である。その他の組織についてはがん患者における腫瘍の摘出時など手術に関連して採取することが可能と考えられる。正常被験者におけるその他の組織採取は不可能ではないが、倫理的正当性を十分吟味する必要がある。

組織移行性測定はPETのほうが優れているので、PETとの併用も将来性があると考えている。

AMSの場合はさらに、¹⁴Cであるので糞便、あるいは呼気の採取と放射能分析が可能である。

項目〔8〕結果の解釈・評価方法

- ¹⁴Cで標識した被験物質をヒトに投与し、AMSで分析する場合 (①)
- ・ Mass balance (物質収支) 試験, ヒトで生じる代謝物組成を調べるため

に最適な方法。未変化体および主要代謝物の体内動態の測定。

- 放射性物質で標識しない被験物質をヒトに投与し、高感度LC/MS/MS法により測定する場合 (②)
 - ・未変化体の体内動態 (血中濃度推移, 尿中排泄推移, バイオアベイラビリティの測定) の測定。
- 半減期の短い核種で標識した被験物質をヒトに投与し、PETで分析する場合 (③)
 - ・標的 (薬効, 副作用) 組織中の体内動態推移の測定。さらに, 分子標的蛋白への結合性を評価でき, 探索的IND試験にも有用。

マイクロドーズ臨床試験の結果の解釈・評価方法は, 分析手法 (AMS, LC/MS/MS, PET) により目的も異なり, 解釈, 評価法が異なる。以下に, 3つの方法につき述べる。

- ^{14}C で標識した被験物質をヒトに投与し, AMSで分析 (①)
 - ・ヒトに特徴的な代謝物かどうかの判別ができる。
 - ・ヒトでのマスバランス試験 [代謝物の種類と, 未変化体, 代謝物の尿中, 糞中排泄の測定] の実施が可能である。
 - ・ヒトPK特性 (クリアランス, 分布容積, 半減期, バイオアベイラビリティ) の至適な化合物 (Best in Class) を選択することができる。
Phase 1初回投与量, 臨床投与量の推定が可能になる。
 - ・代謝特性, 排泄経路などの情報より, 長期毒性試験用の動物種を選定できる。
- 放射性物質で標識しない被験物質をヒトに投与し, 高感度LC/MS/MS法により測定 (②)
 - ・ヒトでの未変化体のクリアランス経路 (代謝か尿排泄か?) を推定できる。
 - ・ヒトPK特性 (クリアランス, 分布容積, 半減期, バイオアベイラビリティ) の至適な化合物 (Best in Class) を選択することができる。
 - ・Phase 1初回投与量, 臨床投与量の推定が可能になる。
- 半減期の短い核種で標識した被験物質をヒトに投与し, PETで分析 (③)
 - ・薬効標的のある組織・細胞 (中枢, 腫瘍, 血管内皮細胞など) への化合物の移行性, 滞留性 [薬効部位での半減期] の評価を行うことにより, 薬効の優れた化合物の選択ができる。
 - ・副作用に関わる可能性のある組織への化合物の移行性, 滞留性 [薬効部位での半減期] の評価を行うことにより, 副作用の少ない化合物の選択ができる。
薬効標的分子への結合性の評価を行うことができ, さらに①②の情報と併せて, Best in Classの化合物の選択ができる。
 - ・①②の情報と併せて, 臨床投与量の推定が可能となる。

- ・実験動物におけるPET情報と比較することにより、薬効の発現機構を研究するための動物種を選定することができる。

項目〔9〕臨床試験の実施・管理体制

- 実施体制
 - ・施設・責任医師・スタッフの基準
 - ・被験者の重複参加を防ぐ仕組み（登録制など）
- 審査体制
 - ・審査委員会委員に必要な専門知識
 - ・審査委員会の外部に意見を求める場合の方法
- 被験者適格基準
 - ・男女・年齢制限，生殖可能グループの取扱い，健康状態による制限
 - ・適格基準の設定が薬物スクリーニングにバイアスをもたらす可能性への対応策
 - ・生殖可能グループを組み入れる場合の避妊方法
 - ・既存の非臨床データの適格基準への影響
 - ・被験者の参加回数・頻度の制限
- 同意説明文書の要点
 - ・微小用量投与のリスク・被曝リスクの説明の要点
 - ・候補物質スクリーニングが目的であることの説明
- 被験者に対する負担軽減費および補償
 - ・負担軽減費のあり方
 - ・補償および補償のための保険加入のあり方

●実施体制

- ・施設・責任医師・スタッフの基準

施設基準，責任医師・スタッフについては，特別な基準が必要か，通常の第Ⅰ相試験と同様でよいか，などが課題となる。測定機器のある施設ということである程度限定される。PETの場合は放射性物質に関する規制との関連もある。

- ・被験者の重複参加を防ぐ仕組み（登録制など）

マイクロドーズ臨床試験はリスクが少ないからということで，被験者の重複参加についても扱いが軽くなる可能性があるが，通常の第Ⅰ相試験の休薬期間が薬剤による危険性よりもむしろ採血量を根拠にしていることから，少なくとも生物学的同等性試験に準じた休薬期間が必要であろう。また担当医師の関知しない試験への重複登録を避けるべきであることは通常の第Ⅰ相試験と同様であり，被験者管理のためには既存の任意の登録制度が活用されることが望まれるが，本来は，臨床試験全

般についての法的な登録制度を検討すべきであろう。

●審査体制

・審査委員会委員に必要な専門知識・審査委員会の外部に意見を求める場合の方法
特定の専門知識を持つ委員が必要かどうか検討する必要がある。定義に適う用量の設定、PET試験の場合の安全性などについては、放射線被曝評価などの専門的見地からの判断が必要となるかもしれない。この場合に、省令GCP¹⁹⁾の2006年改正によって新たに可能になった、「専門家確保が難しい場合」の審査の外部委託、または、「専門治験審査委員会」に審議の前提となる判断を求めること、なども考えられる。あるいはまた、GCP要件としての審査とは別に、参考意見として、専門家集団に意見を求める必要があるかもしれない。マイクロドーズ臨床試験を常時受注するような施設では、その審査に足る知識を持つ委員が確保されることが前提となろう。

●適格基準

・男女・年齢制限、生殖可能グループの取扱い、健康状態による制限・適格基準の設定が薬物スクリーニングにバイアスをもたらす可能性への対応策

女性や生殖可能なグループをあらかじめ除外すべきか否かは被曝リスクがある場合とない場合で異なるが、適切で妥当な避妊方法が確実に行われることによって、規則としてあらかじめ特定の集団の被験者の参加を禁止することなく、個別の試験計画ごとに判断される方向を目指すべきである。被験者集団の違いによって得られる結果に違いが無いのであれば（適格基準の設定が薬物スクリーニングにバイアスをもたらす可能性が無いならば。この点は薬物のクラスによっても異なるであろう。）、「弱者（未成年者、同意能力を欠く者、妊婦、階層的集団の下位の位置にある者、その他社会的に弱い立場の者）」に該当する被験者は対象としないことが望ましい。

年齢・健康状態等による適格基準は通常第I相試験に追加すべき基準があるかどうか検討したい。薬物動態上の特徴、たとえば吸収に関わる要因については、新たに適格基準を設けることが妥当であるかもしれない。

・生殖可能グループを組み入れる場合の避妊方法

避妊方法については通常第I相試験と同様と思われる。妊娠可能女性に対する妊娠検査は必要であるが、被験者は通常、症状観察、採血、諸検査等のため、通常大部屋に入院し、看護師等の管理下に置かれるため、避妊や妊娠の問題は生じないと考えられる。

・既存の非臨床データの適格基準への影響

また、得られている非臨床データによって被験者の適格基準が変わる可能性はあるかどうか、も検討課題である。

・被験者の参加回数・頻度の制限

被験者の参加回数・頻度の制限についても検討すべきである。1つのマイクロド

ーズ臨床試験は、複数の化合物を同時投与する場合に合計がマイクロドーズ以下であることを要するが、複数回数の試験にどの程度参加してよいかをリスク回避の観点から検討する必要がある。上述のように採血量を根拠とするならば、通常の第I相試験と同様の基準を適用できる。

●同意説明文書の要点

・微小用量投与のリスク・被曝リスクの説明の要点

インフォームド・コンセント取得の際に、薬物・放射性物質のリスクが日常生活レベルと同じということを説明する場合の文言を、雛形として示すことが出来れば有用であろう。日常生活の被曝レベルと同じと言える場合と、PET試験の場合に日常生活を超えるリスクがある場合とに分けて記載方法の雛形を示す必要がある。化合物そのもののもたらすリスクの小ささが、その他の部分（例えば上述した採血など）におけるリスクを見過ごす結果とならない記述が重要である。

・候補物質スクリーニングが目的であることの説明

「候補物質のスクリーニングが目的である」ということを明確に説明する必要がある。

●被験者に対する負担軽減費および補償

・負担軽減費のあり方

被験者の参加を金銭で誘引することは不当であるとの倫理原則から、被験者の費やした時間や不便に対する「負担軽減費」が支払われているが、マイクロドーズ臨床試験の場合にどのような負担軽減費が適切であるかは、その他の試験と同様に、今後検討を要する課題である。

・補償および補償のための保険加入のあり方

補償および補償のための保険加入については、省令GCP¹⁹⁾ およびその運用通知(運用GCP)²⁰⁾ による補償制度があるため、マイクロドーズ臨床試験を治験として実施する場合には、現在ある治験の補償保険が利用可能であろう。ただし、マイクロドーズ臨床試験に関して、保険の掛け金と実際の支払いが見合う契約が可能かどうかは、今後の検討課題である。マイクロドーズ臨床試験はリスクが極めて低い試験方法であるため通常の契約金よりも低額で契約しうる可能性が考えられるが、世界中で実施例が少なく、有害事象の発生率の情報が見込めず、実際の発生頻度に見合うレベルまでに契約金を下げられない可能性もある。医師主導治験の場合には、保険を掛けないで実施される可能性もある。いずれの場合にも、万が一有害事象が起こった場合に結果的に被験者が補償されるようにすることが重要である。

5 指針の論点提示

以上のような検討を経て、今回提示する指針の論点をあらためてまとめると、表3のようになる。この項目・論点自体もタタキ台としての案であり、本稿で提示され

表3 マイクロドーズ臨床試験の指針の論点 (案)

項目〔1〕 マイクロドーズ臨床試験の定義
<ul style="list-style-type: none"> ● 「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100μg/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： <ul style="list-style-type: none"> ・ 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
項目〔2〕 マイクロドーズ臨床試験以外のヒト・スクリーニング手法の選択肢の明確化
<ul style="list-style-type: none"> ● 従来型の第I相試験より前に実施する試験方法 <ul style="list-style-type: none"> ・ 薬理的臨床至適用量決定のための初期臨床試験 (FDAガイダンスのカテゴリー2) ・ 作用機序 (MOA) 検討用の臨床試験 (FDAガイダンスのカテゴリー3) ・ 従来型の第I相試験に近い方法によるスクリーニング ・ カセットドーズ臨床試験
項目〔3〕 マイクロドーズ臨床試験の実施の要件とされる非臨床安全性試験
<ul style="list-style-type: none"> ● マイクロドーズ臨床試験の実施のために最低限必要な非臨床試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ 「必要な」の定義 ・ (通常型) 単回投与毒性試験 ● 今後要件として検討対象となる非臨床試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ 拡張型単回投与毒性試験 ● 薬剤の性質等に応じて要・不要を検討すべき非臨床試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ 局所刺激性試験 ● 非臨床安全性試験に対するGLP適用の必要性
項目〔4〕 「予想臨床用量の1/100未満」の投与量設定方法
<ul style="list-style-type: none"> ● 「予想臨床用量」の推定 <ul style="list-style-type: none"> ・ 経験的な方法：動物での薬理効果発現投与量をもとに体表面積換算 (①)。 ・ ファーマコキネティクス情報を用いる方法：最大血中濃度 (Cmax) あるいは、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を基準にする (②)。 ● ①または②の方法で求めた予想臨床用量の1/100を計算し、「1/100未満」と100μgの小さい方を「マイクロドーズ」とし、これより当該試験の投与量を設定する。
項目〔5〕 標識物質の安全性担保のための被曝レベルの設定方法と内部被曝量の評価方法
<ul style="list-style-type: none"> ● ヒト内部被曝量推定のための実験動物を用いた体内分布試験の標準化 (動物種・例数・投与量等) ● 実験動物の内部被曝データからヒト内部被曝線量推定法の設定 (用いる核種に対応する内部被曝量推定計算および安全係数) ● ボランティアにおける許容被曝線量の設定
項目〔6〕 信頼性保証システム (非臨床試験, 開発候補化合物, 標識化合物)
<ul style="list-style-type: none"> ● 品質保証試験に対するGLP適用の必要性 ● 開発候補物質および標識化合物についての信頼性保証 <ul style="list-style-type: none"> ・ 非標識体の品質保証 ・ 14C標識体の品質保証 ・ 14Cなどポジトロン核種標識体の品質保証

項目〔7〕PET, AMS, LC/MS/MS法による試験実施方法
<ul style="list-style-type: none"> ● PETによる試験方法 <ul style="list-style-type: none"> ・採血・採尿・スキャンの手順 ・被曝量の管理 ● AMS, LC/MS/MSによる試験方法 <ul style="list-style-type: none"> ・採血・組織採取・採尿の手順
項目〔8〕結果の解釈・評価方法
<ul style="list-style-type: none"> ● ¹⁴Cで標識した被験物質をヒトに投与し、AMSで分析する場合 (①) <ul style="list-style-type: none"> ・Mass balance (物質収支) 試験, ヒトで生じる代謝物組成を調べるために最適な方法。未変化体および主要代謝物の体内動態の測定。 ● 放射性物質で標識しない被験物質をヒトに投与し、高感度LC/MS/MS法により測定する場合 (②) <ul style="list-style-type: none"> ・未変化体の体内動態 (血中濃度推移, 尿中排泄推移, バイオアベイラビリティの測定) の測定。 ● 半減期の短い核種で標識した被験物質をヒトに投与し、PETで分析する場合 (③) <ul style="list-style-type: none"> ・標的 (薬効, 副作用) 組織中の体内動態推移の測定。さらに, 分子標的蛋白への結合性を評価でき, 探索的IND試験にも有用。
項目〔9〕臨床試験の実施・管理体制
<ul style="list-style-type: none"> ● 実施体制 <ul style="list-style-type: none"> ・施設・責任医師・スタッフの基準 ・被験者の重複参加を防ぐ仕組み (登録制など) ● 審査体制 <ul style="list-style-type: none"> ・審査委員会委員に必要な専門知識 ・審査委員会の外部に意見を求める場合の方法 ● 被験者適格基準 <ul style="list-style-type: none"> ・男女・年齢制限, 生殖可能グループの取扱い, 健康状態による制限 ・適格基準の設定が薬物スクリーニングにバイアスをもたらす可能性への対応策 ・生殖可能グループを組み入れる場合の避妊方法 ・既存の非臨床データの適格基準への影響 ・被験者の参加回数・頻度の制限 ● 同意説明文書の要点 <ul style="list-style-type: none"> ・微小用量投与のリスク・被曝リスクの説明の要点 ・候補物質スクリーニングが目的であることの説明 ● 被験者に対する負担軽減費および補償 <ul style="list-style-type: none"> ・負担軽減費のあり方 ・補償および補償のための保険加入のあり方

た論点をより多くの関心を持つ人々と共有しながら、今後は、検討事項として提示された点についてはその「判断」を示し、既に「判断」の示された事項についてはそれらを検証しながら、指針の完成に向けて議論を重ねていきたい。

また、既に述べたように、「マイクロドーズ臨床試験」はそれ自体が禁じられているわけではないので、これら指針が完成しなくても実施は可能である。本書に寄稿いただいた方々の論説および本稿に示された論点・判断は、規制を逸脱することもなく、被験者の安全性を確保しながら、科学的に信頼性のある結果を生み出さうマイクロドーズ臨床試験の実施を支援する手引き書として、現時点でも既に機能しうるはずである。本書を手がかりに、あるいは本書を手がかりとするまでもなく、指針の完成を待たずに、現行規制の枠内でマイクロドーズ臨床試験を実施され

た方々から寄せていただく情報は、何より貴重な財産である。ぜひとも、本書および本論の至らない点に対してのご批判・ご教示を寄せていただき、より広範囲の議論と検討を喚起しつつ、マイクロドーズ臨床試験の実施基盤についての合意形成をしてゆけることを希望する。そして、この新たな創薬開発ツールの国内での活用がますます促進されることを、願っている。

謝 辞

本稿作成にあたり、川上浩司氏（京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野）、海野隆氏（日本オルガノン株式会社薬事薬制本部開発薬事部）、大塚峯三氏（日本薬物動態学会）より貴重な意見をいただいたので、謝意を表する。

参考文献・注

- 1) The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA). 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, June 23 (2004) [訳：馬屋原宏. 文献3中の346-350頁]
- 2) 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. [Available from : <http://www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.htm> 訳：村山敏典ら：産業界、試験責任医師、および審査官のためのガイダンス 探索的IND試験. 臨床評価；33(3), 583-599, 2006]
- 3) 馬屋原宏：単回 microdose 臨床試験（EU型スクリーニング Phase I 試験）とその実施のための非臨床安全性試験. 臨床評価；31, 331-350, 2004
- 4) 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(3), 649-677, 2006
- 5) 平成10年11月13日医薬審第1019号「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ついて」
- 6) 井上 達：新トピックの提案 Review of ICH Safety (non-clinical) Guidelines. 第14回ICH即時報告会 2006年7月26日（東京）.
- 7) 平成12年2月22日医薬審第326号「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」
- 8) 平成12年12月15日医薬審第1334号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」
- 9) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal 2001 ; L 121 (May 1) : 42-44.
- 10) 栗原千絵子：EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価；31(2), 351-422, 2004
- 11) Food and Drug Administration. Guidance for industry : INDs—Approaches to complying with

- CGMP during phase 1. (Draft Guidance) Jan 2006 [訳：前川ら. 産業界のためのガイダンス INDs—第I相試験におけるCGMPに準拠したアプローチ. 臨床評価；33(3), 603-624, 2006]
- 12) 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. [Available from : <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/haihu62/siryol-2.pdf>]
 - 13) 平成5年8月10日厚生省薬務局新医薬品課長審査課長通知, 薬新薬第88号「単回および反復投与毒性試験ガイドラインの改正について」
 - 14) 馬屋原宏：マイクロドーズ臨床試験の安全性. 臨床評価；33(3), 679-694, 2006
 - 15) 平成9年3月26日厚生省令第21号「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」
 - 16) 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. In：平成16年度日本薬物動態学会年会「フォーラム2004」報告. Drug Metabolism and Pharmacokinetics；20(2) ニュースレター：18-21, 2005
 - 17) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry；Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005.
 - 18) 平成9年3月31日薬発第480号「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」
 - 19) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」
 - 20) 平成18年9月21日薬食審査発第0921001号「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」