

厚生労働科学研究補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究

(H19-医薬-一般-004)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大野泰雄

平成20(2008)年 4月

主任研究者

大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

分担研究者

小野俊介 (東京大学薬学系大学院)

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

厚生労働科学研究補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究

(H19-医薬-一般-004)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大野泰雄

平成20(2008)年 4月

主任研究者

大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

分担研究者

小野俊介 (東京大学薬学系大学院)

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所 薬品部)

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究 ----- 1  
大野 泰雄
- 資料1 マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)  
「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」班
- 資料2 マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)  
厚生労働省医薬食品局審査管理課 平成19年12月25日
- 資料3 早期探索的臨床試験 (マイクロドーズ試験を除く) 実施に関する指針 (草案)  
医薬品開発支援機構
- 資料4 ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の意義・実施基盤\*) 矢野恒夫ら

## II. 分担研究報告

1. 我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究 ----- 97  
大野 泰雄
- 資料1 マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)  
「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」班
- 資料2 マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)  
厚生労働省医薬食品局審査管理課 平成19年12月25日
- 資料3 早期探索的臨床試験 (マイクロドーズ試験を除く) 実施に関する指針 (草案)  
医薬品開発支援機構
- 資料4 Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial  
Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.  
U.S Department of Health and Human Services FDA CDER (July 2005)
- 資料5 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical  
trials with investigational medicinal products.  
EMA, CHMP (19 July 2007)
- 資料6 日本人健康成人を対象としたFirst-in-Human試験における初回投与量設定に関する  
レトロスペクティブな検討  
尾崎真智子、藤田朋恵、熊谷雄治、大谷義夫 臨床薬理37, 119-26, 2006.
- 資料7 ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の意義・実施基盤\*) 矢野恒夫ら
- 資料8 マイクロドーズ臨床試験 (MD試験) ガイドラインについて  
大野泰雄 第二回APDDシンポジウム (2008.3.13)

2. 探索的臨床試験における被験物質の品質確保について	
—探索的臨床試験における品質管理手法及び治験薬GMPの改定への提案—	----- 265
檜山 行雄	
資料1 治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について（案）	
資料1-A 治験薬の製造管理及び品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について（案）	
平成19年12月28日パブリックコメント募集、研究班作成英語参考訳	
資料2 治験薬GMPに関するQ&A（案）	
資料2-A 治験薬GMPに関するQ&A（案）	
平成19年12月28日パブリックコメント募集、研究班作成英語参考訳	
資料3 治験薬GMP（案）及びQ&A（案）改正ポイント解説ノート	
資料4-a 治験薬の品質確保指針作成の作業について	
資料4-b 品質分科会の活動	
3. 探索的臨床試験等の実施に係る法的・倫理的課題の整理に関する研究	----- 335
小野 俊介	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 341
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 343

総括研究報告書

我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究  
(H19-医薬一般-004)

主任研究者 大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨

昨年度の特別研究を受け、探索的臨床試験に関する指針案の作成を行った。  
まず、昨年度作成した指針案の内容をMD試験に絞り、現時点で我が国が受け入れられる指針案とすべく、更に検討を加え、マイクロドーズ臨床試験(MD試験)に関するガイダンス案を作成し、2007年8月31日に厚生労働省医薬食品局に報告した。この案が若干修正された後、2007年12月末にpublic comment聴取のために通知された。なお、本ガイドラインはその時点における状況に基づいて検討されたもので、今後のICHでの合意等に応じて改訂されるものである。

次いで、MD試験より高用量での早期探索的臨床試験に関する指針について検討した。早期探索的臨床試験はその目的と投与量に基づき、極めて低用量を用いて薬物動態を検討するMD試験(I型)と、MD試験よりは高いが、薬効用量よりは低い用量で薬物動態と薬効につながる薬理作用を検討する準薬効用量探索的臨床試験(II型)、及び薬効は現れるが毒性は現れないとされる用量を用い、ヒトでの薬効や薬物動態、薬物相互作用等を検討する薬効用量探索的臨床試験(III型)に分けられる。IIおよびIII型における投与量の設定方法とそれらの実施に当たり必要な非臨床試験について考察した。また、放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方、治験薬の品質管理に対する考え方、早期探索的臨床試験の結果の解釈とその後の開発計画、及び生物学的製剤についての探索的臨床試験について考察した。

被験物質の品質確保の検討においては、現行の「治験薬GMP」においては、開発の進展を考慮しない一律的な要件となっているなどの問題点を改め、MD試験に限定した早期探索的臨床試験における品質管理の指針案の作成及び治験薬GMPの改定案・同Q&A案を作成し、厚生労働省医薬食品局の各担当部署へ提案した。

早期探索的臨床試験を進める際に配慮すべき法的・倫理的課題について検討した。探索的臨床試験に現行の治験届制度やGCP等の関連規制を適用する際には、科学的妥当性に基づく柔軟な対応が必要である。また逐次改定が進められているGCP省令等の適用に際しては、我が国における探索的試験の導入・実施の重大な障害とならぬよう、例えば情報公開等の実施については適切な配慮を行うべきである。早期探索的臨床試験の法的・倫理的課題を議論するためには、試験の安全性(危険性)を科学的に評価するための枠組みが求められる。特に、安全性のレベルそのものと安全性レベルに係る不確実性(リスク)はそれぞれ固有の意味を持つ別の指標であり、これらを明確に区別して今後のガイダンス・政策策定の議論を進めていく必要がある。

分担研究者

- (1) 東京大学薬学系大学院 小野俊介  
(2) 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 檜山行雄

- (7) 東京大学大学院薬学系研究科 杉山雄一  
(8) 国立医薬品食品衛生研究所 中澤憲一  
(9) 国立医薬品食品衛生研究所 檜山行雄  
(10) 神戸大学大学院法学研究科 丸山英二  
(11) 武田薬品工業(株) 山本恵司  
(12) 昭和大学薬学部 吉田武美

研究協力者(1)全般

- (1) 医薬品開発支援機構 池田敏彦  
(2) 京都大学大学院法学研究科 位田隆一  
(3) 横浜市立大学医学研究科 井上登美夫  
(4) 医薬品医療機器総合機構 清原孝雄  
(5) 聖マリアンナ医科大学 小林真一  
(6) エーザイ(株) 佐神文郎

研究協力者(2)安全性分野

- (1) 塩野義製薬(株) 伊藤真紀  
(2) 医薬品医療機器総合機構 小野寺博志  
(3) 大分大学医学部 大橋京一  
(4) 医薬品医療機器総合機構 佐藤洋一

- |                   |      |
|-------------------|------|
| (5) エーザイ (株)      | 佐神文郎 |
| (6) 病理ピアレビューセンター  | 高橋道人 |
| (7) 国立医薬品食品衛生研究所  | 中澤憲一 |
| (8) 国際医薬品臨床開発研究所  | 馬屋原宏 |
| (9) 第一三共製薬 (株)    | 三浦慎一 |
| (10) 医薬品医療機器総合機構  | 三好 出 |
| (11) 武田薬品工業 (株)   | 山本恵司 |
| (12) 国立医薬品食品衛生研究所 | 吉田 緑 |

#### 研究協力者(3) 被験物質の品質管理分野

- |                 |       |
|-----------------|-------|
| (1) 医薬品医療機器総合機構 | 清原孝雄  |
| (2) 田辺製薬 (株)    | 古田土真一 |
| (3) 武田薬品工業 (株)  | 残華淳彦  |
| (4) キリンビール (株)  | 松木 滋  |

#### A. 研究目的

総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会中間報告(平成18.7.26)において、「我が国ではマイクロドージング等の治験の迅速化・効率化に繋がる新しい技術の位置づけは定まっていない。マイクロドージングについては導入に向けて欧州のような指針を早急に検討すべきである。」との指摘がなされた。

一方、厚生労働省では、有効で安全な医薬品を迅速に提供するため、医薬品の承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等について幅広く検討することを目的として、平成18年10月より「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を大臣の検討会として立ち上げた。本検討会においては、制度的課題、体制的課題を含め、平成19年の夏をメドに検討を行うこととした。

本研究班は我が国でマイクロドーズ臨床試験(MD試験)を実施する際の指針となるべきガイドライン等の案を作成することを目的とし、検討してきた。

平成18年度厚生労働科学特別研究においては早期探索的臨床試験の導入に当たっての基礎的な側面についての検討に重きを置き、土台の研究を行った。

今年度の研究では、これを引き継ぎ、個別具体的なガイドライン作りに向けた調査・研究に取り組み、MD試験を含む、早期探索的臨床試験実施に向けて、その意義と問題点、実施に向けての手順について、主に以下の点で検討した。

- 1) 被験者の安全確保と実施手順
- 2) 被験物質の品質確保
- 3) 早期探索的臨床試験の法的・倫理的問題点

なお、ICHの臨床試験に関する一般指針では、従来の第一相から第四相までの臨床での医薬品開発段階を「臨床薬理試験」、「探索的試験」、「検証的試験」、及び「治療的使用」に分類している。今回の検討対象は従来の第一相試験の前か、あるいはその初期に、医薬品候補物質の選り分けのために行われる臨床試験であることから、従来の探索的試験とは区別して「早期探索的臨床試験」として記述した。

本研究は日米欧三極によるICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)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(ICH-M3)」見直しのための専門家作業グループの検討に反映させるとともに、その検討経過を踏まえて行うものである。

早期探索的臨床試験が、日本でも新医薬品研究開発のツールとして適切に活用されるためには、この試験が各国の薬事制度上どのように位置づけられているかはきわめて重要な要素である。MD試験ガイダンス(案)(添付資料1)ではMD試験を治験と位置づけた。今年度の検討においても、昨年度と同様に、被験者保護の立場から、早期探索的臨床試験は治験としてGCPのもとで行われることを前提に、議論を進めた。

さらに、現実にプロトコルを企画・立案し、試験を実施する際の、薬事法関連規制(薬事法施行規則、GCP、GMP等)の運用のあり方、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」)の役割、探索的臨床試験をめぐる法制度とそれ以外の(一般的な)臨床試験の法制度との関係について検討を行った。

#### B. 研究方法

##### B-1) 早期探索的臨床試験指針案の作成

研究協力者(1)とともに議論を行い、早期探索型臨床試験の定義、意義、問題点及び手順について検討した。なお、被験者の安全性を確保するために必要な非臨床試験の範囲については、研究協力者(2)の協力を得て検討した内容について、研究協力者(1)による研究班の会議で検討した。また、これらの会議で検討するための素案作成は医薬品開発支援機構(APDD)に委託した。これに際しては臨床評価刊行会の栗原千絵子氏を始めとする多くの方の協力を得た。

##### B-2) 早期探索的臨床試験における被験物質の品質確保に係わる検討

業界側からは、日本製薬団体連合会(以下、日薬連と略)の特別プロジェクトとして実施された「治験薬GMPの改訂」の経緯と平成18年3月に当時の日薬連・GMP委員会(現・品質委員会)から厚生労働省に提出された「治験薬GMPの業界改訂案」について報告がなされた。

学会(マイクロドーズ・探索的臨床試験研究会)からは、探索的臨床試験に使用する治験薬の品質確保の現状が紹介されると共に、現行「治験薬GMP」における限界と課題について報告がなされた。

行政からは、国内の新薬開発における行政としての現状認識並びにGMPを中心とする薬事監視指導の留意事項・立場について、今後期待する方向も含めて、説明がなされた。

上記を踏まえ、早期探索的臨床試験をも視野に入れながら、治験薬に対するGMPの3極の現状と差異について議論を行った。さらに、現行「治験

薬GMP」に対する企業の実務的な課題について議論を行った。

### B-3) 早期探索的臨床試験の法的・倫理的問題点の検討

分担研究者、研究協力者、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)

今回の研究は班員及び研究協力者による文献調査及び議論によるものであり、ヒト組織や個人情報等を扱うものではない。しかし、臨床試験の実施に際しては倫理的な問題を考慮することが必要であることから、指針の作成に際しては、被験者の倫理的扱いについても考慮した。

## C. 研究結果と考察

### C-1) 早期探索的臨床試験指針案について(詳細は大野の分担報告書を参照されたい)

昨年度の特別研究を受け、探索的臨床試験に関する指針案の作成を行った。

早期探索的臨床試験について整理し、その目的と投与量に基づき、I型：極めて低用量を用いて薬物動態を検討するマイクロドーズ臨床試験(MD試験)と、II型：MD試験よりは高いが、薬効用量よりは低い用量で薬物動態と薬効につながる作用を評価する準薬効用量早期探索的臨床試験、及びIII型：薬効は現れるが毒性は現れないと思われる用量を用い、薬物動態や薬物相互作用、及び薬効を評価する薬効用量早期探索的臨床試験に分類した。

今年度は、まず、昨年度作成した指針案について、MD試験に絞り、また、現時点で我が国が受け入れられる指針案とすべく、更に検討を加え、MD指針案を作成し、厚生労働省医薬食品局に報告した(添付資料1)。この案が若干修正された後、2007年12月末に意見聴取のための通知がなされた(添付資料2)。

#### C-1-1) MD指針案の内容

この案では「MD試験とは、通常、 $100\mu\text{g}$ 以下かつヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量の1/100を超えない極めて低用量の被験物質を、健常人に単回投与することにより行われる臨床試験」と定義した。なお、これはEMEA(2004)やFDAの指針(2006)と同じである。しかし、現在ICH-M3で検討中の案では、MD試験を1)一回当たり $100\mu\text{g}$ 以内、5回以内の反復投与で、総量 $100\mu\text{g}$ 以内のものと、2)一回当たり $100\mu\text{g}$ 以内、5回以内の反復投与で総量 $500\mu\text{g}$ 以内の2種類に分けており、それとは異なっている。

また、案の基本的な考えは、1) MD試験は薬事法に基づく治験として、GCPを遵守して行う。2) ガイドラインは現時点における科学的知見に基

づいて検討されたもので、今後の科学技術の進歩等に応じて改訂されるものである。3) 現在、ICHで探索的臨床試験についての審議が行われており、その現時点での内容と異なる点があり、Step 4の合意ができた時点で、それに合わせて変更されるべきものである。また、4) 対象は主として通常の低分子の医薬品候補物質であり、生物由来製品又は体内で如何なる受容体が関与するか十分な知見が得られていないものなど、従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した低分子化合物を投与する場合については、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。5) MD試験実施に必要な非臨床試験の範囲は現時点で国際的に認められたものを基準とし、拡張型単回投与毒性試験と局所刺激性試験、並びに薬理作用に関する試験結果のみで良いとした。適切な動物種を用いて被験物質の薬理作用を明らかにし、薬効発現量を推定しておく。放射性標識体を用いる場合は、放射線被ばくのレベルとその安全性に関する評価を事前に終了しておく。

MD試験のための被験物質については、1) 標識していない被験物質については、MD試験の実施に必要な非臨床試験で用いたものと同一ロットで実施することを前提に、繰り返しの大量生産を前提としたバリデーションによるのではなく、ベリフィケーションの実施が妥当と考えられる場合もあるとした。2) PETに用いられるRI標識化合物については、半減期が極めて短い核種を用いることから、最終製剤で確認できる検査項目には限界があることから、必要と思われる留意事項が示された。

治験薬の交付については、GCP省令においては、やむを得ない事由があるときを除き、「治験依頼者は治験薬について第三者を介在させることなく、直接実施医療機関に交付しなければならない」とされているが、MD試験においては、放射性標識体の合成等の被験物質の製造及び実施医療機関への交付について、外部事業者に行わせざるを得ない場合や被験物質の製造を実施医療機関において行わなければならない場合もあり、このような場合は上記の「やむを得ない事由」として例示され、そのような場合の取り扱いについて示された。

また、MD試験は医薬品のスクリーニングに使用されることから、インフォームドコンセントを受ける際に、通常の臨床試験とは異なる点についてわかりやすい言葉で説明するよう、求めている。その他、①放射性同位元素の取り扱い、②MD試験の実施体制及び審査体制、③被験者の選定および適格基準、④行政機関への届出等、についても記述された。

現在、この指針案について、多くの意見が寄せられており、今後それらへの対応がなされ、指針が通知される予定である。

C-2) 探索的臨床試験 (MD 試験を除く) 実施に関する指針案の作成

探索的臨床試験 (MD 試験を除く) 実施に関する指針案については、昨年度検討した結果をベースに APDD に素案の作成を依頼した。研究班ではその中間案について、検討し、更に作業を進めるよう依頼し、まとめた (添付資料 3)。その内容を以下に概説する。

### C-2-1) 基本的考え方

#### (1) 定義と目的

指針案では現在検討中の ICH-M3 での審議も考慮にいれ、II 型および III 型の早期探索的臨床試験を下記のように定義した。なお、いずれの試験もヒトにおける最大耐量 (Maximum Tolerable Dose: MTD) を求めることを意図したものではない。

① 準薬効用量早期探索的臨床試験 (早期探索的臨床試験 II 型): マイクロドーズ臨床試験の投与量よりは高いが、薬効や有害作用が現れることは期待されない用量を健常人あるいは軽症患者に単回投与することにより、薬効用量の凡そ 1/2 を超えないと期待される投与量での薬物動態や薬効に関連する生物学的活性を評価するための試験である。

② 薬効用量早期探索的臨床試験 (早期探索的臨床試験 III 型): 薬効は現れるが有害作用が現れることは期待されない用量を、健常人あるいは軽症患者に単回あるいは 14 日間を限度として反復投与し、薬物動態や薬物相互作用の検討、また、非臨床スクリーニング試験で推定された生物学的活性や薬効がヒトでも現れるか否かを確認することを目的とした試験である。なお、現在検討中の ICH-M3 の議論ではこの型の試験を 2 つのアプローチに分け、検討中である。

#### (2) 測定方法

II 型、III 型の探索的臨床試験においては I 型と比べ投与量が高いことから、I 型 (MD 臨床試験) において用いられる方法とともに、通常、LC-MS 等の一般的な分析技術での解析も可能である。また、健康人及び軽症患者を用い、II 型ではトキシコゲノミクス等のオミックス手法を用いた薬効につながるバイオマーカーを用いた検索、III 型では、さらには薬効そのものの解析も可能である。

#### (3) 投与量の設定方法と実施に必要な非臨床試験

臨床試験における初回投与量の設定については、FDA は最も適切な動物から得られた NOAEL を元に被験者の安全確保を考慮し設定される安全係数を用いて最大推奨初回投与量 (Maximum recommended starting dose: MRSD) を決めるとする指針 (FDA 2005) を通知している。

一方、EU では 2006 年 3 月に英国の第一相試験

実施機関で起きた白血病や免疫疾患治療薬として開発された CD28 に対するモノクローナル抗体 TGN1412 による重篤な副作用発現事件を踏まえて作成したヒトに始めて投与する臨床試験に関する指針 (EMA 2007) では allometric factor で換算した NOAEL とともに、in vitro 及び in vivo での PK/PD 情報も利用して初回投与量を設定する MABEL (Minimal anticipated biological effect level) 法を示している。

日本における第 I 相試験の初回用量の設定法は定められていないが、経験的に最も感受性の高い動物での反復投与毒性試験の NOAEL の 1/60 が一般的に採用されている (尾崎ら, 2006)。

早期探索的臨床試験における投与量設定方法については、これらを参考にし、また、過去の情報も考慮し、以下のようにまとめた。

#### ① 準薬効用量早期探索的臨床試験 (II 型) の投与量設定法

初回投与量は、最も感受性の高い動物での、適切と考えられる投与期間、毒性試験における無毒性量 (NOAEL) を体表面積換算した投与量の 1/250 (単回投与毒性試験) あるいは 1/50 (反復投与毒性試験) を超えない用量、且つ推定薬効投与量の 1/10 以下の投与量とする。最高投与量は、NOAEL の AUC の 1/50 (単回投与毒性試験) あるいは 1/10 (反復投与毒性試験) を示す投与量、且つ推定薬効投与量の 1/2 以下の投与量、あるいは有害作用が認められた投与量とする。もし、毒性試験での知見が、監視可能で、回復性があり、かつ軽度のものであれば、これらの AUC を超えることも許容される。

#### ② 薬効用量早期探索的臨床試験 (III 型) の投与量設定法

初回投与量は、最も感受性の高い動物での 2 週間反復投与毒性試験における無毒性量 (NOAEL) を体表面積換算した投与量の 1/50 を超えない用量、且つ推定薬効投与量の 1/10 以下の投与量とする。最高投与量は、反復投与時の NOAEL の AUC の 1/2 を示す投与量、且つ推定薬効投与量以下の投与量、あるいは有害作用が認められた投与量とする。もし、毒性試験での知見が、監視可能で、回復性があり、かつ軽度のものであれば、これらの AUC を超えることも許容される。

初回投与量を NOAEL からだけの設定とせず、薬効投与量を推定し、それと NOAEL からの投与量の両者を用いて設定することとしたのは、薬効発現量よりも NOAEL の方が高い医薬品が多く存在することから、初回投与からヒトでの薬効投与量を超え、薬理作用に基づく副作用が現れる可能性を否定できないことによる。

薬効用量の予測法は非臨床におけるモデル動物における PK/PD 関係、ヒト組織やヒト酵素等の発現系を用いた in vitro 試験等、ヒトへの外挿



に適切と思われる評価系での結果を基に推定する必要がある。たとえば、モデル動物においてAUCと薬効の間に良い相関関係があり、ヒトと動物の標的組織/臓器でのin vitroの反応が同等であった場合、ヒトでも、同等のAUCの場合には同等の薬効が期待できることから、同等のAUCを示す投与量を薬効用量とする。また、濃度とレセプター占有率との関係や濃度-反応関係が明らかであり、これらの情報から有効血漿中濃度が明らかかな場合は、この濃度にヒト推定分布容積を掛けた投与量が薬効投与量と推定できるであろう。なお、予測精度、種差を考慮し、1/10の係数を掛けた投与量を初回用量としたものである。

#### (4) 必要な非臨床試験の範囲について

早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型の実施に当たり必要と考えられる非臨床試験については、表1にまとめた。詳細は大野の分担報告書を参照されたい。

#### (5) 放射性標識体による被験者の内部被ばくについて

放射性標識体による被験者の内部被ばくに対する考え方は、マイクロドーズ臨床試験（Ⅰ型）と早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型とで変わらないが、Ⅱ型・Ⅲ型の場合は、AMSより感度が低いが、より簡便な方法が使用される可能性がある。また、PET等の計測を複数回行う場合等に内部被ばく線量が単回計測の場合より高くなることも想定される。このため、総量としての個人の被ばく線量を積算し、その安全性と試験の科学的妥当性・必要性を十分に論証し、被験者のリスクを正当化するものであるか否かについて、治験審査委員会において慎重に審査すべきである。

#### (6) 被験物質の品質管理に対する考え方

早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型の実施の要件とされる非臨床安全性試験の実施のためには、被験物質はキログラム単位の製造が必要になる場合もある。また、その製造ロット数は複数のロットとなる可能性もある。

臨床試験と非臨床安全性試験でロットが異なる場合は、ロット間の品質の一貫性に留意することが求められる。この場合、ロット毎の不純物プロファイルバリデートされた分析法を用い測定した上で、治験原薬に対しては安全性の確認がなされた不純物プロファイルに基づき品質保証を行わなければならない。

従って、不純物プロファイルの管理の手法が確立していない場合においては、治験原薬は、毒性試験に用いた被験物質と同一ロットを用いて治験薬を製造することを推奨される。治験薬の品質保証に関しては、改正治験薬GMP<sup>1</sup>ならびにその

Q&Aに準拠することが求められる。

#### (7) 早期探索的臨床試験の結果の解釈とその後の開発計画

早期探索的臨床試験により、さらなる臨床開発が決定された化合物については、ヒトにおいてある程度の情報が得られていることから、型どおりの第Ⅰ相試験の形をなぞるのではなく、薬物の特性と得られた情報をもとにした柔軟な試験計画を作成すべきである。

たとえば、早期探索的臨床試験Ⅱ型において得られた準薬効用量までの薬物動態と安全性データは、その後に行われる第Ⅰ相試験における初期投与量選択、増量幅の決定、安全性評価項目の選定、例数設計に利用することが適切であり、そのことにより伝統的Ⅰ相試験に比し、より高い初期投与量、より少ない検討用量、より妥当な測定項目・タイミング設定を用いた合理的な試験計画作成が可能である。

また、早期探索的臨床試験Ⅲ型において検討された用量範囲と臨床用量の関係、その際の忍容性によっては、伝統的Ⅰ相試験を行わずに患者における試験からの開始が妥当である場合も予想される。ただし、このような場合でも、第Ⅱ相の臨床試験の安全を確保するために必要・十分なデータが得られていることを示す必要がある。

#### (8) 指針の適用範囲について

「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」（案）（添付資料2）では、その適用範囲について、「生物由来製品又は体内で如何なる受容体が関与するか十分な知見が得られていないものなど従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した低分子化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。」としている。早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型に関するガイダンス案でも、この考え方を変更していない。しかし、それらの新規化合物や生物学的製剤についても早期探索的臨床試験を実施して、開発の促進を計る必要がある。また、それらの放射性同位元素標識体を用いて早期探索的臨床試験を実施することもあり得る。放射性標識薬剤の製造、被験者内部被ばくに対する考え方などは、マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス及び本指針を適用できる。

なお、FDAでは、一定の範囲内の生物学的製剤について、Exploratory INDガイダンスの適用範囲としている（2006）。EMAでは、first-in-human

<sup>1</sup>厚生省薬務局長通知、治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準（治験薬

GMP）について、平成9年3月31日薬発第480号。に対する改正案は、2007年12月28日公示され、2008年2月8日まで意見募集、現段階で通知されていない。

試験についての指針(2007)の中で、生物学的製剤を想定し、MABELという概念を提示し、臨床開発初期における、非臨床および臨床試験実施に関する考え方を明示している。これに対し、日本では、ICHでの合意に基づいて通知された指針(厚生省 2000)に生物学的製剤開発に関する考え方があるものの、これらの多くの部分は製造販売承認を直接の目的とする試験が想定されており、生物製剤の早期臨床開発を実施する際は、欧米における考え方も吟味した上で、実施することが望ましい。

なお、研究班での吟味は行っていないが、生物製剤の早期探索的臨床試験についての考え方についてのAPDDによる検討結果を添付した(添付資料4)。

#### (9) 指針案の今後の取り扱いについて

今回作成した指針案はマイクロドーズ試験(I型)については、既に厚生労働省から昨年(2019)年2月25日にパブリックコメントを求めるための通知が出された。準薬効用量早期探索的臨床試験(II型)および薬効用量早期探索的臨床試験(III型)については、今回指針案を作成したが、この分野は現在ICHのM3グループで国際的なハーモナイゼーションに向けて検討が進んでいるところである。したがって、その結果がStep4の合意文書としてまとまったところで、マイクロドーズ試験も含め、我が国における早期探索的臨床試験としてまとめることが望ましい。

#### C-3) 被験物質の品質確保について(詳細は檜山の分担報告を参照されたい)

平成18年度の特別研究においては、臨床試験全体における被験物質の品質確保の原則を、確認し考察を加えた。これらの検討から、現行の「治験薬GMP」(平成9年3月31日付/薬発第480号)においては、開発の進展を考慮しない一律的な要件となっているなどの問題点があり、対応する改正案を作成すると同時に改正「治験薬GMP」を補完する『探索的治験における被験物質の品質確保』に関する具体的なガイダンス作成をすすめることを提案した。

これを受け、平成19年度の本分担研究においては、マイクロドーズに限定した早期探索的臨床試験における品質管理の指針案の作成及び治験薬GMPの改定案・同Q&A案を作成し、厚生労働省医薬食品局の各担当部署へ提案した。この指針案は、マイクロドーズ臨床試験の被験物質の品質管理には『治験薬GMP』の遵守が求められること、標識していない被験物質については、非臨床試験で用いたものと同一ロットで実施することを基本とした。更に、ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、 $^{14}\text{C}$ 放射性標識体や標識していない被験物質とはその製造方法や使用する設備等が異なる。この

ような状況を踏まえ、マイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質の品質管理についての基本的考え方を示すとともに、測定方法に応じた留意事項もまとめマイクロドーズ臨床試験指針案に盛り込んだ。

治験薬GMP改訂案においては、開発の段階やリスクを考慮して柔軟に運用することとし、製造設備も一律な基準に代えて留意すべき点を列記とした。又、現行の医薬品GMPとの差異の解消、治験薬GMPの柔軟な運営を目的とし、各種管理者の設置規定に代え、品質部門を主にした責任体制の構築、品質部門の主たる責任業務としての出荷管理の明確化、変更・逸脱に関する項目の追加を行った。さらにこれらの改訂の趣旨が明確に伝わるようにQ&A案も作成した。

これらの研究班案を厚生労働省医薬食品局の各担当部署へ提出した。本研究班の推奨を基にパブリックコメントの募集が平成19年12月28日より平成20年2月8日まで行われた。現在パブリックコメントの整理が厚生労働省において行われており平成20年央までには、該当する通知が発行される見込みである。又、治験薬GMPの改定案・同Q&A案については英文参考訳も作成した。

早期探索的治験における治験薬の取り扱いの原則および運営の基本的な考え方を示すことにより、医薬品ごとに最適な治験の実施を支援することとなり、日本における医薬品開発を推進できると考える。

開発段階に応じた運営を考慮した「治験薬GMP」の改訂により、早期探索的治験のみならず、すべての臨床治験における治験薬の製造管理・品質管理がより妥当なものとなることが期待される。

#### C-4) 法規制とその背景にある倫理に係る論点(詳細は小野の分担報告を参照されたい)

##### (1) 薬事法における探索的臨床試験の位置づけについて(治験届等に関する論点)

MD試験が治験として行われ、医薬品機構に治験届けを出すべきことが、昨年末通知された指針案に示された。同様に、これ以外の早期探索的臨床試験も治験として行われるべきものである。

治験は承認申請・審査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薬事法上の定義がなされており、無用の混乱を避けるためには、総合機構(審査当局)が、早期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、それらが候補化合物のスクリーニングを主目的として実施されたとしても、試験結果の提出を望むという明確な意思表示をあらかじめ行う必要がある。総括報告書やCTDにおける記載要領もあらかじめ明確に発出しておくべきである。

日本において今後、治験届提出に際して必要とされる種々の要件を通知等で定めていく場合には、ガイダンスの引用の方法等を含め、FDA の exploratory IND (e-IND) ガイダンス(2006)に示されたフレキシブルな姿勢を参考にすべきであろう。

マイクロドーズ試験について昨年度検討したとおり、新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)。早期探索的臨床試験の初回届出以後の治験届出の際の総合機構による調査をどのように考えるのか、また、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、従来型の第 I 相試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。

## (2) GCP のあり方について

早期探索的臨床試験の実施に対して今後 GCP をどのように適用するかに関しては、早期探索的臨床試験を実施できる環境を整備することの必要性を念頭において、柔軟に対応すべきである。

例えば、被験者への危険性が最小限(minimal)との前提でガイダンス等が構築されているマイクロドーズ試験と、場合によっては薬理作用に基づく何らかの反応(有害反応)が被験者に生じる可能性が(低いにせよ)存在する II 型、III 型試験とでは、治験審査委員会の審査に際して注目すべき点や治験の管理・監視(モニタリング等)の方法や程度は異なるものとなるであろう。

## (3) 探索的臨床試験の実施に関連する薬事法 の関連規制(GCP 省令等)の改定について

探索的臨床試験は薬事法上の治験という位置付けで実施されるべきというスタンスに立って本研究班における検討が行われており、薬事法関連規制の直近の動向が探索的臨床試験の実施に与える影響にも注目する必要がある。特に平成 9 年に制定された GCP 省令及び治験届制度は試験計画・実施・報告等の骨子を定める基本的ルールであり、これらについては従来の改定内容を検討するだけでなく、今後の改定の方向の議論に探索的臨床試験を含む新薬研究開発の新たなツール・方法の推進への影響を盛り込むよう働きかけを行う必要がある。

GCP 省令については、平成 20 年 2 月 29 日に直近の改定内容が告示された(厚生労働省令第 24 号)。主たる内容については、小野の分担報告を参照されたい。

## (4) 探索的臨床試験に関して倫理的に考慮すべ

き点

探索的臨床試験の倫理面を議論するにあたって、健康人を対象にした試験での考慮点と患者を対象にした試験での考慮点は異なることには注意すべきである。健康人を対象とした探索的臨床試験の倫理的な側面に関する考慮は、従来型の第 I 相試験における考慮と基本的には同じとする考え方がある(Attarchi 2007)。一方、被験者が健康人であろうと患者であろうと、探索的試験で被験者が置かれる物理的な試験環境(例:イメージング機器や放射性医薬品が使用される施設における試験の可能性)、及び、探索的試験の目的(主として候補化合物のスクリーニング)に由来する、試験をめぐる社会環境(例:試験実施施設と製薬企業の契約に関する力関係等)は、従来の第 I 相試験とはかなり異なる場合も生じうると考えられることから、こうした特殊性を十分に念頭に置きつつ倫理面での配慮を行う必要がある。

特に、治験審査委員会・倫理委員会で探索的試験を審査するにあたっては、こうした試験環境等に関する特殊性(あるいは従来の第 I 相試験との類似性)を具体的に挙げた上で、こうした論点を明確にしつつ試験の科学的・倫理的妥当性を検討する必要がある。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に対する危険性のレベルは、一般的には従来型の第 I 相試験を下回ると考えられるが、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。また、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。

適切な審議を保証するための委員会の委員要件や構成要件として、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、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。

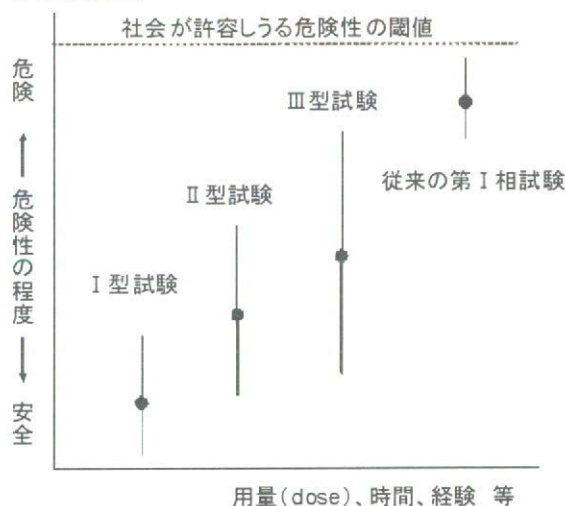
## (5) 法的・倫理的論点を議論するにあたっての適切な リスク評価の枠組みの必要性

探索的臨床試験が法規制においてどのように位置づけられるべきか、あるいは治験審査委員会等の審査において何に注目して審査を行うべきか等、具体的な論点をこれまで提示してきたが、こうした論点の議論においては、しばしば、議論の参加者に共通のものさし・尺度が不在のまま、各人の主張が展開されることがある。特に新薬の薬効評価等の議論においては、リスク(不確実性)に関する主張が、用語の適切な定義付けなしに展

開されることが多い。

医薬品評価の世界ではリスクという語は、例えば「医薬品のリスク・ベネフィット評価」という表現に典型的に見られるとおり、「良くないもの」「危険性」のネガティブな意味で用いられることが多いが、意思決定論、経済学等においては、より一般的に、不確実性の程度を指す中立的な語として用いられる。つまり「良いこと」についても、それが不確実であればリスク下にあるとされる。

図1. 探索的な臨床試験の「リスク」を考える上での概念図



探索的臨床試験を実施するに際して、どのような非臨床試験の実施を要件とすべきか等がICHにおいて検討されているが、今後定まるであろう要件の妥当性は、少なくとも、(a) 危険性(安全性)の程度そのものと、(b) 不確実性の程度という二つのものさしを概念的にはっきり区別しながら、議論されるべきである。図1にこれらを概念的に提示した。なお図1は概念を仮想的に示したものであり、何ら現実の定量的なデータに基づくものではないことに注意されたい。図1の縦軸は(a)の危険性(安全性)の程度そのものを示す。探索的臨床試験の各類型における危険性が黒丸で示されている。各試験の危険性の黒丸に付された上下のヒゲの長さが(b)の不確実性の程度を示す。

例えば、従来の第I相試験を行うのと全く同じ非臨床試験(毒性試験等)の事前実施を探索的臨床試験の実施者に課すならば、おそらくヒゲの長さ(試験の安全性に係る不確実性)は全て同じとなる。しかしそれは研究開発の効率の向上を目指す姿勢とはかけ離れた(あまりに保守的な)姿勢である。従来からUS FDAが非臨床試験の実施要件に関してフレキシブルな姿勢を示しているのは、探索的臨床試験(I型、II型、III型試験)における安全性の不確実さ(ヒゲの長さ)が非臨床試験の簡略化・効率化によって大きくなったとしても、適切な条件下で探索的臨床試験が実施されるのであれば、危険性は従来の第I相試験を上回るものにはなりえないという基本姿勢があるか

らである。(図1では、例えばIII型試験のヒゲの上端が従来の第I相試験のヒゲの上端(あるいは黒丸)を超えないことが、US FDAの基本的な前提となる。)こうした前提は、時に正しくないこともあるだろうが、その場合にも、(a)の問題か、あるいは(b)の問題かを区別して議論しなければならない。

過去の化学物質ライブラリーや文献を検討して毒性発現量や致死量の高低を検討することは、(a) 危険性のレベルと(b) 不確実性の双方の要素を同時に議論することになりがちで、注意が必要である。厳密には(a)と(b)とを概念的に区別した上で議論を行うべきである。例えば、世の中にある化学物質の中で、わずかに数種類の物質が毒性発現量等においてきわめて外れ値的な値を示す(特異な危険性を示す)というデータを、もし議論がI型(あるいはII型、III型)試験自体の安全性を論じる文脈に活用するのであれば、それは不確実さの大きさ(ヒゲの長さの上端)に反映されるべきものである。時として、そのような(きわめて危険な)物質がごく少数存在することにより、特定の試験(I型、II型、III型試験のどれか)の危険性が上がる(つまり黒丸の位置が相対的に上昇する)かのような誤解が生じることがあるが、そのような誤解は、図1を意識することにより少なくなると思われる。(様々な試験の危険性を比較する際には、試験するモノは同一物質を想定しないと無意味であるのは当然である。)

探索的臨床試験の倫理の議論においては、また、従来型の第I相試験を比較対照として念頭に置くことも重要である(Kimmerlman 2007)。これがないと、探索的試験にどこまでの安全性を保證すべきか(つまりどれだけ貴重な社会的費用を消費すべきか)の議論の多くが、水掛け論に終わることになりかねない。「探索的試験が従来の第I相試験よりも危険なものである」というスタンスが認められ難いことは容易に予想されるが、では逆に「探索的試験は従来の第I相試験よりは安全である」としても、「どの程度」安全なものであるべきかは、比較対照としての従来の第I相試験の安全性レベル、そして探索的試験の安全性に係る不確実性(ヒゲの長さ)の両方を概念的に考慮しなければ、雲をつかむような議論で終わったり、極端な過去の事例のみに基づく非効率な結論に至ったりする可能性が高い。

最後に、最も重要なのは、図1における社会における許容レベル(閾値)がどのあたりにあるかを常に意識することである。医療経済学においては、かかる閾値は例えば費用効果分析における生命の価格の閾値として示される。如何に精緻に安全性の推測を行ったとしても、その安全性レベル(黒丸、あるいはヒゲの上端)が社会の許容レベルを超えているのであれば、かかる試験は決して実施されるべきではない。逆に、社会における許容レベルをはるかに下回る危険性の(つまりきわめて安全な)試験を想定しているのであれば、議

論を精緻にするための努力（社会的費用）はおそらく無駄である。

こうしたバランスを踏まえた、成熟した議論が我が国においても行われるよう、ガイドライン策定に際しては、専門家のスタンスを分かり易く表現する等の配慮が必要である。

#### D. 結論

医薬品開発の効率化のための早期探索的臨床試験を、薬効も毒性も認められないと予想されるマイクロドーズ臨床試験（Ⅰ型）と、これより高用量であるが、薬効も毒性も認められないが、薬効につながるバイオマーカー等の変化は認められると思われる準薬効用量早期探索的臨床試験（Ⅱ型）および薬効用量での薬効用量早期探索的臨床試験（Ⅲ型）に分けた。Ⅰ型については、指針案を作成して厚生労働省に提出し、パブコメのための通知がなされた。Ⅱ型とⅢ型については、指針案を作成した。これらはICH-M3での審議結果踏まえ、最終的にⅠ型からⅢ型までの早期探索的臨床試験をまとめて通知されるのが望ましい。

早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型における製造・品質管理の課題を検討した。臨床試験と非臨床安全性試験でロットが異なる場合は、ロット毎の不純物プロファイルバリデーションされた分析法を用い測定した上で、治験原薬へ対しては安全性の確認がなされた不純物プロファイルに基づき品質保証を行わなければならないことを確認した。又、不純物プロファイルの管理の手法が確立していない場合においては、治験原薬は、反復投与毒性試験などに用いた標識していない被験物質と同一ロットを投与製剤の製造へ使用することを推奨した。

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。

#### E. 引用文献

- 1) EMEA (2004) The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 23 January 2003. ; Revised edition: CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, 23 June 2004.
- 2) EMEA (2007) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with

investigational medicinal products. 19 July 2007.

- 3) FDA (2005) Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers, 5 July 2005.
- 4) FDA (2006) 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.
- 5) Attarchi F (2007) Exploratory IND studies: A review of Food and Drug Administration Guidance and similar provision in Europe. Drug Information Journal 41, 309-314.
- 6) Kimmerlman J (2007) Ethics at Phase 0: Clarifying the issues. Global Health Law, Ethics, and Policy, 2007 Winter, 727-733.
- 7) 尾崎真智子、藤田朋恵、熊谷雄治、大谷義夫、(2006) 日本人健康成人を対象とした First-in-Human 試験における初回投与量設定に関するレトロスペクティブな検討。臨床薬理 37, 119-26.
- 8) 厚生省 (2000) 「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」医薬審第326号, 平成12年2月22日

#### F. 添付資料

- 1) マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス(案) (2007.8.31「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」班より厚生労働省に提出)
- 2) マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス(案) (2007.12.25厚生労働省より通知)
- 3) 早期探索的臨床試験（マイクロドーズ試験を除く）実施に関する指針（草案）、医薬品開発支援機構 探索的臨床試験実施に関わる指針（草案）作成委員会作成（2008年3月）
- 4) APDD 報告「ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の意義・実施基盤」

#### G. 健康危険情報

特になし。

#### H. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 大野泰雄、小野俊介：マイクロドーズ試験ガイダンスの検討について、医薬品研究 38, 623-638, 2007.
2. 学会発表
  - 1) 大野泰雄：マイクロドーズ試験ガイダンスの検討について。我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究班報告を中心に。日本公定書協会 第24回新薬審査部門定

- 期説明会 (2007.5.29) 東京 九段会館
- |                                                                                                                                                       |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 2) 大野泰雄: ICH 会議における現在の状況. 第 13 回 生殖・発生毒性学東京セミナー (2007.10.5) 東京 代々木オリンピックセンター                                                                          | I. 知的財産権の出願・登録状況    |
| 3) Yasuo Ohno: Consideration on the Safety of the Microdose Clinical Study. International forum co-sponsored by Yokohama City Univ. & FDA (2008.1.29) | 1. 知的所有権の取得状況<br>なし |
| 4) 大野泰雄: マイクロドーズ臨床試験ガイドラインについて、第二回 APDD シンポジウム (2008.3.13) 東京                                                                                         | 2. 実用新案登録<br>なし     |
|                                                                                                                                                       | 3. その他<br>なし        |

表 1：探索的臨床試験における初回投与量と最高投与量の設定についての研究班の案

臨床試験の型	内容	実施に必要な非臨床試験	初回投与量	最高投与量
早期探索的臨床試験 (I型)	ヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量 (以下「薬効発現量」という。) の 1/100を超えない用量又は 100 $\mu$ gのいずれか少ない用量の被験物質を、健康な被験者に単回投与	1) 一種類のほ乳類の雌雄を用いた拡張型単回投与毒性試験。 2) 局所刺激性試験。 3) in vivo/in vitro試験により、治療標的に関連した薬理作用など、被験物質の主たる薬理作用について明らかにしておく。 4) 放射性標識体を用いる場合は、放射線被ばくのレベルとその安全性に関する評価	100 $\mu$ g以下	100 $\mu$ g
準薬効用量早期探索的臨床試験 (II型)	マイクログードーズ臨床試験の投与量よりは高いが、薬効や有害作用が現れることは期待されない用量を、健康な被験者に単回投与	1) げっ歯類および非げっ歯類を用いた拡張型単回投与試験もしくは適切な投与期間、たとえば2週間の反復投与毒性試験 2) 毒性と全身曝露の関係を調べる試験 3) In vitro代謝試験 4) 復帰突然変異試験 5) 安全性薬理試験のコアバッテリー 6) In vitroあるいはin vivo薬効薬理試験	最も感受性の高い動物での、適切と考えられる投与期間、毒性試験と考慮される無毒性量 (NOEL) を体表面積換算した投与量の1/250 (反復投与毒性試験) あるいは1/50 (反復投与毒性試験) を超えない用量、且つ推定薬効投与量の1/10以下の投与量とする。	NOELのAUCの1/50 (単回投与毒性試験) あるいは1/10 (反復投与毒性試験) を示す投与量、且つ推定薬効投与量の1/2以下の投与量、あるいは有害作用が認められた投与量とする。もし、毒性試験での知見が、監視可能で、回復性があり、かつ軽度のものであれば、これらのAUCを超えることも許容される。
薬効用量早期探索的臨床試験 (III型)	薬効用量早期探索的臨床試験とは、薬効は現れるが有害作用が現れないことは期待されない用量を、健康な被験者に単回投与して反復投与	1) げっ歯類および非げっ歯類動物を用いた2週間あるいはそれ以上の投与期間の反復投与毒性試験を実施する。 2) 復帰突然変異試験と in vitroもしくは in vivo染色体異常常能誘発試験 3) In vitroあるいは in vivo薬効薬理試験 4) 安全性薬理コアバッテリー 5) 妊娠可能な女性を組み込みためには、雌受胎能試験もしくは1ヶ月の反復投与による雌生殖臓器への影響評価が必要。	最も感受性の高い動物での2週間反復投与毒性試験における無毒性量 (NOEL) を体表面積換算した投与量の1/50を超えない用量、且つ推定薬効投与量の1/10以下の投与量とする。	反復投与時のNOELのAUCの1/2を示す投与量、且つ推定薬効投与量以下の投与量、あるいは有害作用が認められた投与量とする。もし、毒性試験での知見が、監視可能で、回復性があり、かつ軽度のものであれば、これらのAUCを超えることも許容される。

表1 (追補) : 探索的臨床試験における初回投与量と最高投与量の設定についてのICH-M3指針 (Step 11案)

臨床試験の型	内容	実施に必要な非臨床試験	初回投与量	最高投与量
マイクドース臨床試験 (アプローチ1)	総投与量を100 µg以下とし、被験者1人あたり5回まで分割して投与するもの。	1) 1つの動物種 (通常げっ歯類) における臨床投与経路を用いた拡張型単回投与毒性試験 2) 薬理作用についての適切な評価	100 µg以下。	100 µg以下。5回の総投与量でも100 µg以下。
マイクドース臨床試験 (アプローチ2)	1回あたりの最高用量が100 µgで投与回数があり総投与量500 µg以下)の試験。	1) 1つの動物種 (通常、げっ歯類) における臨床投与経路を用いた7日間反復投与毒性試験 2) 非標識化合物の遺伝毒性に関する構造活性相関評価 3) 薬理作用についての適切な評価	100 µg以下。	100 µg以下。5回の総投与量では500 µg以下
準治療用量又は予定治療用量までの単回投与臨床試験 (アプローチ3)	準治療用量 (薬理作用発現用量) 又は治療用量まで単回投与	1) げっ歯類及び非げっ歯類を用いた拡張型単回投与毒性試験, 2) 遺伝毒性試験 (Ames試験), 3) 薬理作用についての適切な評価及び安全性薬理試験のコアバッテリーが必要	最も感受性の高い動物種における毒性所見の様式と薬効用量に基づいて選択すべきである。利用可能ならば、各地域の初回投与量選択に関するガイダンスを参考にすべきである。	動物で認められた毒性がヒトにおいてモニタリングが可能で可逆的なものと予想されるのであれば、最高用量は、最も感受性の高い種におけるNOAELでの暴露の1/2までが許容される。
治療域であるが、臨床最大耐量を評価することを目的とし、単回又は反復投与 (14日まで) 探索試験 (アプローチ4)	最長14日間までの投与を、ヒトにおける薬物動態及び薬力学的特性を決定するために用いる最大耐量を決定することではない。	1) げっ歯類と非げっ歯類における標準的な2週間反復投与毒性試験。 2) 用量設定は、最高用量にて予想される臨床AUCの倍数の暴露を基にする。 3) 遺伝毒性試験 (Ames試験及び染色体異常誘発能試験) 4) 安全性薬理試験のコアバッテリーが必要	暴露量から予測される初回用量は、体表面積換算で、より感受性の高い種におけるNOAELの1/50以下とすべきである。利用可能ならば、地域のガイダンスを参考とすべきである。	一般的にはNOAELでのAUCを超えない暴露が得られる用量。両種で毒性が見られない場合、動物試験での最高用量におけるいずれかの種での低い方の暴露の1/10まで。1種においてのみ毒性が示されている場合、2つの方法で得られる値のうち、低い方を基準とすべきである。
単回または14日を超えて非げっ歯類での反復投与探索試験; 治療域であるが臨床的耐量最大耐量の評価を目的とし、単回又は反復投与 (アプローチ5)	同上	1) げっ歯類を用いた標準的な2週間反復投与毒性試験 (げっ歯類が適切な種であること理由が必要) 2) 非げっ歯類 (n=3) を用いた最短期間の試験、少なくとも予定臨床試験期間での試験、げっ歯類でのNOAELの暴露での確認試験#。 3) 遺伝毒性試験 (Ames試験及び染色体異常誘発能試験) 4) 安全性薬理試験のコアバッテリー	暴露量を考慮し、初回用量は、体表面積換算で、より感受性の高い種におけるNOAELの1/50以下とすべきである。利用可能な地域のガイダンスを参考とすべきである。	ヒトにおける最高暴露は、非げっ歯類のNOAELでのAUC又はげっ歯類でのNOAELでのAUCの1/2のいずれか低い値を超えるべきではない。

#: この確認試験は、げっ歯類での無毒性量が少ない場合、ヒトへの投与は、非げっ歯類におけるさらなる非臨床試験、通常、標準的な毒性試験が実施されるまで延期すべきである。また、げっ歯類での無毒性量相対量が少なくとも3日間投与されるのであれば、非げっ歯類での用量漸増試験を実施しても良い。非げっ歯類がげっ歯類より感受性の強いことが判明した場合、ヒトへの投与は、非げっ歯類におけるさらなる非臨床試験、通常、標準的な毒性試験が実施されるまで延期すべきである。



## 添付資料1

# マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)

「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」班

## 「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスについて（案）」について

本報告に示される「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスについて（案）」は、平成 18 年度厚生労働科学研究「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究（H18-特別-指定-048）」の委託により、有限責任中間法人医薬品開発支援機構が作成した「早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス」（案）を上記研究班での検討結果を踏まえ、平成 19 年度厚生労働科学研究「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究（H19-医薬-一般-004）」班でさらに検討し、そのうちマイクロドーズ臨床試験についてのみ取り上げて、その目的と定義、実施に必要な考慮点を示すものとして、作成したものである。なお、早期探索的臨床試験にはいわゆるマイクロドーズ臨床試験以外にも薬効を現さないと想定される用量を用いる試験や薬効用量を用いる試験等に分類され、現在 ICH でも検討中である。今後も、ICH の動向について配慮しつつ、それらについて検討を行い、ガイダンス案の改訂ならびに追加を行っていく予定である。

## 1. はじめに

薬事法に規定される「治験」および日米欧三極における共通理解に基づき、臨床開発の各段階で採用すべき臨床試験デザインとその目的については、「臨床試験の一般指針」<sup>1)</sup>に示されてきた。しかし今日、欧米の規制当局では、同指針に示す「第I相試験」よりも前の、前臨床開発の過程で、第I相試験以降の開発を進めるべき候補化合物を選択することを目的に、ヒト被験者を対象として早期の探索的な臨床試験を行う際の考え方を示している<sup>2,3)</sup>。

早期探索的臨床試験とは、投与用量をヒトに有害作用が現れないと想定される用量以下、且つ投与期間を短期間、例えば最長2週間以内に限定して行うもので、医薬品開発の初期段階で医薬品候補物質の絞り込みや開発可否の見極めを行うための臨床試験である。直接、診断や治療を目的とするものではない。また、通常第I相試験の範疇で行われる最大耐量を求めることを意図していないことから、早期探索的臨床試験を実施するために必要な安全性試験は、最大耐量を求めるために必要な非臨床安全性試験よりも規模や用量、方法を縮小でき、且つ臨床試験の安全性に関するリスクを増加させないように設計しうる。このことにより、目的は限定されるが、従来より早期に臨床試験を実施できることを意図している。

早期探索的臨床試験で得ることを期待されている主な情報には、

- (1) ヒトでの薬物動態情報
- (2) イメージング技術を用いたヒト体内分布に関する情報
- (3) In vivo あるいは in vitro の薬効スクリーニング系から期待される薬効がヒトでも得られるかに関する情報
- (4) 薬効に関連するバイオマーカーに関する情報がある。

早期探索的臨床試験はその臨床投与量に基づき、1) 極めて低い用量を用いて薬物動態を検討する「マイクロドーズ臨床試験」、2) マイクロドーズ臨床試験よりは高いが、薬効用量以下の用量を用い、有害作用・薬効のいずれも現れないと想定される準薬効用量早期探索的臨床試験、及び3) 有害作用は現れないが、薬効は現れると想定される用量での薬効用量早期探索的臨床試験に、大別される。

今回示すガイダンス案は、それらのうち「マイクロドーズ臨床試験」について、その目的と定義、実施に必要な考慮点を示すものである。

## 2. マイクロドーズ臨床試験の基本的考え方

## 2.1 定義・適用範囲

「マイクロドーズ臨床試験」とは、通常、健常人に  $100\mu\text{g}$  以下且つ推定薬理作用発現用量や毒性試験における NOEL の  $1/100$  を超えない極低用量の開発候補物質を単回投与する臨床試験である(注 2.1)。

本指針は、主として低分子化合物についてのマイクロドーズ臨床試験を対象としている。なお、生物製剤及び全く新規の作用機序に基づく低分子化合物を投与する場合の安全性については、別途ケース・バイ・ケースの考察が必要であり、本指針を機械的に適用することはできない。

注2.1: ICH (International Conference on Harmonisation of the Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)では、平成18年度より「Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について)」の改訂のための検討を行っている。そこではマイクロドーズ臨床試験レベルの開発候補物質を反復投与し、Positron Emission Tomography (PET)などへの応用性を高めることも議題にのぼっている。ICHで合意がなされた場合においては、それに合わせて本指針を改訂する予定である。

## 2.2 目的

マイクロドーズ臨床試験の目的は、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である。被験物質の吸収や血中動態特性を明らかにするとともに、ヒト特異的代謝物を早期に発見すること、及び分子イメージング技術によって候補化合物の体内における局在や受容体占有率に関する情報を得ることなどを目的とする。なお、マイクロドーズ臨床試験は、必ずしもその後の一連の臨床開発につなげることを意図するものではない。

## 2.3 測定方法

以下のような測定方法がある。

- 放射性元素 $^{14}\text{C}$ 等で標識した被験物質を被験者に投与し、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)の薬物濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物の薬物動態学的情報(AUC、 $T_{1/2}$ 、 $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、分布容積、初回通過効果、生物学的利用率、尿糞中排泄率等)を得る。
- 放射性元素で標識しない被験物質を被験者に投与、高感度のLC/MS/MSにより測定し、未変化体や代謝物の薬物動態学的情報(同上)を得る。