

# 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）

## 目次

### 序論

1. はじめに
  - 1.1 目的と定義
  - 1.2 背景
2. 早期探索的臨床試験の意義
  - 2.1 伝統的Ⅰ相試験による新薬開発
  - 2.2 早期探索的臨床試験を利用する新薬開発
3. 早期探索的臨床試験の実施タイミング
  - 3.1 前臨床段階での医薬品開発と早期探索的臨床試験の意義
  - 3.2 早期探索的臨床試験の実施タイミング

### I 早期探索的臨床試験Ⅰ型（マイクロドーズ臨床試験） （本報告書の対象外。）

### II 早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型

1. 基本的考え方
  - 1-1 定義・目的・適用範囲
  - 1-2 測定方法
2. 早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型における投与量の設定方法
3. 早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型の実施に当たり必要な非臨床試験
4. 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
5. 治験薬の品質管理に対する考え方
6. その他の留意事項
7. 今後の検討事項
  - 7-1 早期探索的臨床試験の結果の解釈とその後の開発計画
  - 7-2 治療薬・診断薬の同時開発とバイオマーカーの開発
  - 7-3 生物学的製剤についての早期探索的臨床試験

## 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）（注1・2）

注0-1：本報告書では、マイクロドーズ臨床試験については厚生労働省「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス（案）」が意見募集を経て最終化されることを前提に、マイクロドーズ臨床試験以外の早期探索的臨床試験に関する論点について、上記厚生労働省ガイダンス案の目次に沿った構成で記す。「序論」部分は平成18年度報告と重複する部分が多いが、現時点でマイクロドーズ（I型）、早期探索臨床試験Ⅱ・Ⅲ型を含んだガイダンスとなることを想定とした場合に必要な記述を残し、平成19年度報告から一部削除、一部修正した。

注0-2：「臨床試験の一般指針」<sup>2</sup>では、伝統的Ⅰ相試験と同時またはそれ以降に行われる臨床試験の1タイプを「探索的試験」と定義しているため、本指針案ではこれと区別するために「早期」を付けて「早期探索的臨床試験」と記載する。

## 序 論

### 1. はじめに

#### 1.1 目的と定義

本ガイダンスは、ヒト用医薬品の早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンスである。

薬事法に規定される「治験」において、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、日米欧三極における共通理解に基づき、「臨床試験の一般指針」（文献2再掲）に示されてきた。しかし今日、欧米規制当局では、同指針に示す「Ⅰ相試験」よりも前の段階で、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が示されている<sup>3 4</sup>。このような臨床試験を、「臨床試験の一般指針」で示された「探

<sup>2</sup> 厚生省医薬安全局審査管理課、臨床試験の一般指針について、平成10年4月21日医薬審第380号。

<sup>3</sup> 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.

索的試験」と区別するため、本指針では「早期探索的臨床試験」と定義する。

「早期探索的臨床試験」は、以下の三つのタイプに大別できる。

- マイクロドーズ臨床試験（早期探索的臨床試験Ⅰ型）：薬理作用も毒性も発現しないと考えられる極微量の候補化合物をヒトに投与する試験。
- 単回・準薬効用量臨床試験（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康人または軽症患者に単回投与する試験。
- 単回／反復投与・薬効用量臨床試験（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、健康人または軽症患者に単回もしくは反復投与する試験。

いずれの試験も、忍容性まで評価する伝統的Ⅰ相試験と異なり、被験者に毒性が発現する可能性が少ない投与量、及び投与回数によって、候補化合物の薬物動態学的または薬力学的評価を行い、次の開発段階に進める候補化合物を選択することを目的とする。

## 1.2 背景

早期探索的臨床試験は、ヨーロッパ連合（EU）医薬品庁（EMA）における 2003 年 1 月のマイクロドーズ臨床試験に関する position paper<sup>2</sup> 及び米国 FDA における 2006 年 1 月の Exploratory-IND ガイダンスの公表<sup>3</sup>以来、わが国においてもそれらの探索的臨床試験を導入する必要性が学会や産業界から指摘され、2006 年 12 月 25 日の内閣府総合科学技術会議の本会議において、マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験の導入の検討を早急に開始し、2007 年夏までに結論を出すという工程を含む報告書が採択された<sup>4</sup>。

本ガイダンスは、これら早期探索的臨床試験に関し、いくつかの方法を記載している。これらの方法においては、被験者保護と試験の信頼性確保を維持しつつも、治験に係る法令等の適用を柔軟に運用し、可能な限り少ない資源の利用によって、成功する可能性の高い候補化合物を選択するために留意すべき事項を明らかにしている。

---

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup>内閣府総合科学技術会議。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。

## 2. 早期探索的臨床試験の意義

### 2.1 伝統的Ⅰ相試験による新薬開発

新薬開発の初期の段階に早期探索的臨床試験を組み込み、これを活用することによって、新薬開発の効率を高め、資源を大幅に節約できる。このことを理解するために、以下、伝統的Ⅰ相試験による新薬開発の過程と、早期探索的臨床試験を利用した場合の新薬開発の過程とを、効率と資源消費量の面から比較検討する。

伝統的Ⅰ相試験は、通常、健康な志願者を用いて行われ、安全性が十分に確保されていると思われる用量から開始し、志願者の安全性を確認しながら用量が漸増され、最終的には最大耐量まで投与される。このような高い用量で反復投与されるⅠ相試験の実施を裏付けるための非臨床試験は当然種類が多くなり、投与量も高く、投与期間も長くなる。

これら伝統的Ⅰ相試験の実施を裏付ける非臨床試験の種類や投与期間は、ICH-M3ガイドライン（臨床試験の実施のための非臨床試験の実施時期）<sup>6</sup>に記載されている。これらの試験は、どの器官が毒性の標的器官であるかを理解し、その毒性の種類と強さ、可逆性を明らかにし、臨床用量と毒性用量との間の安全域を推定し、ヒトにおける薬物動態学的あるいは薬力学的パラメータを予測し、さらにヒトに対して安全な初回投与量を決定することが可能になるようにデザインされる。また、Ⅰ相試験において、高い用量まで候補化合物を投与される被験者の安全性を確保するために、非臨床安全性試験では動物に明白な毒性が発現するか、もしくは一部の動物が死亡するまでの大量の候補化合物の投与が要求される。従って、これら一連の非臨床安全性試験は通常、資源大量消費的な過程であり、キログラム単位の候補化合物と多数のげっ歯類及び非げっ歯類動物を消費するだけでなく、多種多様な検査を実施するために、長期（平均約1年半）の時間と大量の人的物的資源を消費する。

このように莫大な資源を消費して候補化合物の選択が行われ、臨床試験に進められるにもかかわらず、殆どの候補化合物は、Ⅰ相試験の終了時点もしくは更に後期の臨床試験の過程で臨床開発が中止される。米国のデータによれば、新規有効成分（NCE）として研究用新薬申請（IND）され、臨床試験が開始された候補化合物のうち、市販承

---

<sup>6</sup>厚生省医薬安全局審査管理課長通知、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、平成12年12月27日医薬審第1831号。（医薬品非臨床試験研究会監修、医薬品非臨床試験ガイドライン解説2002、薬事日報社、2002。）（ICHガイドライン：ICH Harmonised Tripartite Guideline：Maintenance of the ICH Guideline on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals：M3(R1)、November 2000.）

認申請にまでこぎつけるものの割合は 10%に満たない<sup>7</sup>。

臨床試験開始後の新薬開発の成功率がこのように低くなるいくつかの理由のうち最大の理由は、伝統的新薬開発の過程では、臨床試験に入る前のスクリーニングの過程で、各種薬物動態学 (PK) (注 2.1-1)・薬力学 (PD) 的な化合物特性の確認が、主として動物の試験系を用いて行われるためであると考えられている。この結果、選ばれた候補化合物の PK・PD 的諸性質が、試験された動物では適切とみなされても、種差によりヒトには必ずしも適切ではない場合もあり、これらの候補化合物は結局放棄される。このように動物試験及び臨床試験に莫大な資源と時間が投資され、結局無駄に捨てられているのが現実である。

注 2.1-1: ここでいう薬物動態学(PK)的特性には血中暴露特性のみでなく薬効・副作用組織への暴露の特性も含まれている。

## 2.2 早期探索的臨床試験を利用する新薬開発

本ガイダンスで想定している新薬開発過程では、新薬開発のできるだけ早期の段階で早期探索的臨床試験を実施し、これらの候補化合物に関するヒトの PK・PD 情報を得た上で、ヒトに対し最も優れた PK・PD 的諸性質を持つ候補化合物を選択して本格的臨床試験に進む。従って当然のことながら、早期探索的臨床試験を利用した新薬開発過程では、それ以降の臨床開発の成功確率が高まることが期待される。

ヒト組織を用いた *in vitro* スクリーニング系やヒト遺伝子導入動物を用いた *in vivo* の試験系が進歩した結果、過去 10 年ほどの間に、試験系の動物とヒトとの薬物動態学的種差による臨床開発の中止の割合は大きく減少したといわれており、いまや臨床開発の中止の最大の原因はヒトで薬効が証明されないか、先行品あるいは競合する他社製品と比較して薬効的に優位でないことであるといわれている<sup>10</sup>。新薬開発の過程で最も多額の開発費用と長期の時間を必要とする段階は薬効を検証する後期第 II 相及び第 III 相試験の段階であり、このような臨床試験の後期に入ってから臨床開発の中止は製薬企業に莫大な損失をもたらすだけでなく、結果的に新薬開発費や新薬の薬価の高騰となって国民にも損害をもたらす。従って、第 I 相試験よりも前の段階でヒトで、PK のみならず PD 特性も得て候補化合物のスクリーニングを行い、PK・PD 特性的に最も有望な候補化合物について本格的臨床開発を開始できる方法があれば、その有用性は計り知れない。また、このように選択された候補化合物の臨床投与量の予測も可能になる。これ

<sup>7</sup> Kola L, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004;3(8):711-15.

らのことから、早期探索的臨床試験の導入が強く期待されてきたところである。

早期探索的臨床試験は、以下のような多くの有用な目的に役立つと考えられる：

- ヒトの特定の治療標的に作用するようにデザインされた一群の化合物の中から、PD 特性を PK 特性と併せて得ることにより、最も有望な候補化合物を選択する。
- ヒト特異的代謝物を早期に発見することにより、本格的臨床試験に進んでからそのような代謝物が発見されることによる臨床開発の中断及びこのような中断による機会損失の発生を未然に防ぐ。
- *in vitro* あるいは動物の試験系で推定された作用機序(例えば受容体との結合性あるいは酵素の阻害等)がヒトにおいても同様に認められるかどうかを確認する。また、この解析に併せて、種々のオミクス手法により得られるバイオマーカーを血液、尿などの試料を用いて探索することも有用である。
- 分子イメージング手法により受容体占有率などの特性を測定して臨床最適用量を推定する。
- III型試験の場合には、許容される投与量の範囲で、薬理作用が検出されることが期待される。その薬理作用と上記の種々のバイオマーカーの値や受容体占有率と比較することにより、臨床投与量の予測が向上する。

新薬開発過程に早期探索的臨床試験を適切に組み込むことにより、以下のような効果が期待される：

- 新薬開発過程の早期に、開発を継続するために有望な候補化合物を選択し、有望でないものを排除することに役立つ。
- 有望な候補化合物を選択するための試験に必要な候補化合物の必要量を削減できる。
- 第 I 相の臨床試験に入るまでに必要な非臨床試験の試験数、及び使用動物数をトータルとして削減し、前臨床研究にかかる期間を短縮し、開発費用を削減できる。
- 新薬開発過程で必要なヒト被験者数をトータルとして削減できる。
- 開発に成功しそうにない候補化合物によるヒトの高用量曝露を削減できる。
- 新薬開発の成功率を高め、承認申請までの費用を削減できるとともに有用な医薬品を患者のもとに提供可能となる。
- マイクロドーズ臨床試験の場合と比較し、II型およびIII型の早期探索的臨床試験では投与量が多いことから、血中濃度等の薬物動態の検索が通常分析法で可能である。
- 軽症患者で試験を行うことにより疾患関連パラメータへの影響を検討できる。

### 3. 早期探索的臨床試験の実施タイミング

#### 3.1 前臨床段階での医薬品開発と早期探索的臨床試験

前臨床における初期の医薬品開発は、ターゲットとなる酵素や受容体が特定され、スクリーニング方法が確立されたいわゆる萌芽的ステージ、多くのスクリーニングヒット化合物が得られたステージ（スクリーニング段階）、ヒット化合物に有機化学的な構造変換を加え、何種類かのリード化合物が得られたステージ（Hit to Lead 段階）、リード化合物にさらに構造変換を加え、最適化する段階（リード最適化段階）、絞込みされてきたいくつかのリード化合物から開発候補品を選択する段階（候補品選択段階）に大きく分けられる。また、それぞれの段階における検討はすべて *in vitro* 実験あるいは *in vivo* 動物実験により行われる。*in vitro* 実験ではヒト型酵素あるいは受容体の発現系が用いられることもあるが、これらの実験結果や実験動物で得られた結果から丸ごとのヒトにおける薬効・毒性を正確に予測するには不十分である。従来では最終的に絞り込まれたあとで開発品としてヒトにおける試験が実施されてきたが、より早い段階でのヒト試験実施により、第 I 相以後の段階における開発プロジェクトの成功確率が高くなると考えられる。また、この試験により臨床投与量のより精密な予測も可能になり、その後の臨床開発の促進につながるであろう。

また、手持ちの候補品が有望ではないことが判明して中止された場合にも早期探索臨床試験から得られた結果に基づき、早期に開発戦略を見直すことが可能となり、研究開発資源を別プロジェクトに振り向け、研究開発資源の有効活用を図ることも可能である。

#### 3.2 早期探索的臨床試験の実施タイミング

スクリーニング法には、臨床試験で有効性が実証済みの標的や、臨床成績と相関性のある動物評価モデルで有効性が実証済みの標的、更には、未だヒト臨床での有効性が未確立の新規な標的があり、大別するとこれら 3 つの標的を対象にスクリーニング研究は行われる。特に 3 番目の新規な標的を対象とする場合は革新的な治療薬につながる期待は大きいものの、ヒト臨床の効果などは推測し難く、思わぬ副作用が現れる可能性も高く、当然、開発リスクが高い。このような場合や、薬物動態が極めて非線形である場合、また、ヒト受容体の薬物濃度に対する応答が不明の場合、II・III型の早期探索臨床試験はこれらの情報を得るのに有用と考えられる。II・III型の早期探索臨床試験は、リード最適化段階よりもむしろ候補品選択段階で 2~3 の候補化合物のスクリーニングを目的に実施されると考えられ、さらに有望な一つの化合物について実施することにより、開

発候補品の生物学的応答に関する特性を知るために役立ち、開発候補品として選択されたものについて実施することにより、当該化合物がヒトで期待された効果を発揮するか否かを見極めるために良いと考えられる。

また、Ⅲ型の早期探索臨床試験は、線形動態を示す候補化合物に限らず、非線形動態を示す候補化合物においても、臨床投与量の予測、臨床薬理効果とバイオマーカー（含む、受容体占有率）の関連解析などを可能にし、その後の臨床開発試験の確度の向上につながることは間違いない。

## I 早期探索的臨床試験 I 型 (マイクロドーズ臨床試験)

(前年度検討事項であるため、今年度報告書においては除く。)

## II 早期探索的臨床試験 II・III型

### 1. 基本的考え方

#### 1.1 定義・目的・適用範囲 (注 1.1-1)

- 単回・準薬効用量臨床試験 (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。

本試験は最大耐量 (Maximum Tolerable Dose : MTD) を求めることを意図したものではない。

この試験で生物学的活性を調べるためには、被験物質の薬理作用標的への結合性や酵素阻害活性などの感度の良い薬効に関連するバイオマーカー (PET による受容体占拠率の測定、プロテオミクス、メタボノミクスなどの手法によるバイオマーカー) が利用される。

- 単回/反復投与・薬効用量臨床試験 (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 1 4 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と定義される。

本試験は最大耐量 (Maximum Tolerable Dose : MTD) を求めることを意図したものではない。

注 1.1-1 : 現在検討中の ICH-M3 ガイドライン (文献 6) 改訂案 (案文自体は現時点で非公開) では、II 型には 2 つ、III 型には 3 つのアプローチがあるとし

ている。本草案でのⅡ・Ⅲ型の案は、同ガイドライン改訂状況についての公表情報、改訂作業開始以前の欧米当局の考え方を含む学術的議論、その他関連情報を踏まえて、一本化した。

## 1.2 測定方法

マイクロドーズ臨床試験（Ⅰ型）においては、被験物質のPK的特性を調べるために以下のような高感度測定技術が利用される。

- ①Accelerator Mass Spectrometry (AMS: 加速器質量分析法)<sup>8</sup>
- ②高感度の液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS/MS: Liquid chromatograph / Mass spectrometry/ Mass spectrometry)
- ③Positron Emission Tomography (PET: 陽電子放射断層撮影法)、Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Ⅱ型、Ⅲ型の早期探索的臨床試験においては、上記の測定方法の他、通常の方法も利用可能な場合が多い。一方、PD 的特性を調べるためには、種々バイオマーカーの利用が有用である（注 1.2-1）。

注 1.2-1: ゲノミックス、トランスクリプトミックス、プロテオミックス、メタボロミックスの進展は癌（癌関連標的シグナル伝達経路に関わるタンパク）、動脈硬化・脳梗塞、肺炎等の疾患関連バイオマーカーを発見し、それらをターゲットとした新薬の開発研究がなされている。新薬とバイオマーカーの動態研究は PET および MRI、MS 等のイメージング技術が重要な役割を担っている。

ヒトでの薬効用量や投与した RI 標識化合物による暴露レベルを推定・評価する上で動物での PK の検討が必要である。また、最近開発された MALDI-MS (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Mass Spectrometry)は Autoradiography を持っていて分布を測定した臓器・組織切片を用いて、分布している物質が未変化体であるか代謝物であるかの情報を得る事ができる（注 1.2-2）。

注 1.2-2: イメージング MS は ARG で分布をみた組織切片に適切な MALDI-MS のマトリックスを選択して噴霧し、ミクロの微細焦点スポットのレーザー照射でイオン化し、MALDI-MS を測定して、脳の海馬などの微細組織に分布する薬物および代謝物のプロトン化分子の  $m/z$  測定と MS/MS 測定による構造解析がなされている。薬物動態研究は用量と血中濃度・組織内濃度レベルから更に微細な組織レベルになってきた。イメージング MS の進歩は著しく、顕微鏡質量分析計の開発の挑戦がなされており、

---

<sup>8</sup>低バックグラウンド液体シンチレーション法でも同様の測定が行える。

組織レベルから細胞レベルで分布する薬物及び代謝物の構造解析も遠くない。薬効・毒性と代謝酵素、トランスポーター、受容体の分布の関係が細胞部位特異的なレベルでなされることが可能になりつつある。

## 2. 早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型における投与量の設定方法

初回投与量と最高投与量の設定についての考え方を、以下に記載した。投与量増加に際しては、得られている非臨床安全性データが限られている事から、慎重に行う必要がある。

### ①単回・準薬効用量臨床試験（Ⅱ型）の投与量設定法（注2-1）

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の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1/250（単回投与毒性試験）（注2-2）あるいは1/50（反復投与毒性試験）（注2-3）を超えない用量、且つ推定薬効投与量（注2-4）の1/10以下の投与量とする。最高投与量は、NOELのAUCの1/50（単回投与毒性試験）（注2-5）あるいは1/10（反復投与毒性試験）（注2-6）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、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であろう（注2-6）。

### ②単回／反復投与・薬効用量臨床試験（Ⅲ型）の投与量設定法（注2-1）

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（NOEL）を体表面積換算した投与量の1/50を超えない用量（注4）、且つ推定薬効投与量（注2-4）の1/10以下の投与量とする。最高投与量は、反復投与時のNOELのAUCの1/2を示す投与量（注2-6）、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、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であろう（注2-6）。

注2-1：Ⅱ型、Ⅲ型試験ともにICH-M3案では、NOELから初回投与量、最高投与量を規定しているが、NOELからだけの設定では、初回投与から薬効投与量を超える可能性が否定できない。事実、NOELの1/81以下の用量が臨床用量になっている場合がある。（注2-6）。そこで、薬効投与量を推定し、その投与量とNOELからの投与量の両者を用いて設定することとした。

注2-2：単回投与毒性試験でのNOELから初回投与量を設定することは、根拠となる確実な情報がないため、困難である。単回投与毒性試験でのNOELは反復投与毒性試験のNOELを上回ると考えられる。その上回る程度についても確実な情報がほとんど

ない。仮に5倍、上回ると仮定し、ここでは反復投与時のNOAELの1/50にさらに、1/5の係数を掛けた1/250とした。

注 2-3：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が採用されている<sup>9</sup>。ラットおよびイヌのNOAELを採用し、本方法で計算すると、それぞれNOAELの1/310、1/90となり、従来の第I相試験の初回用量よりも低い投与量となる。

注 2-4：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、ヒト組織や発現系を用いた*in vitro*試験等適切な評価系での結果を基に推定する必要がある。マイクロドーズ臨床試験での初回投与量設定のために用いた推定薬効発現用量の計算と同様の計算により推定することができる<sup>10</sup>。たとえば、モデル動物におけるAUCと薬効の間に良い相関関係があった場合、ヒトで同等のAUCの場合にヒトにおいても同等の薬効が期待できる。AUCの推定法には、アロメトリー（体表面積換算を含む）、*in vitro-in vivo*予測等がある。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。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の上限とした。

注 2-5：ICH-M3の準薬効用量単回試験の上限設定は拡張型単回投与試験のNOAELの1/2(米国)あるいは1/10(日本+欧州)としている。単回投与毒性試験でのNOAELは反復投与毒性試験のNOAELを上回ると考えられるため、III型試験よりも高用量投与される可能性がある。しかし、その上回る程度についても確実な情報がほとんどない。仮に5倍、上回ると仮定し、ここでは反復投与時のNOAELの1/10にさらに、1/5の係数を掛けた1/50とした。

注 2-6：1986-1995年日本で販売あるいは治験が開始された化合物(183化合物)の無毒性量(3ヶ月毒性試験)と臨床用量でのAUCの比(動物/ヒト)を調査した結果では、比が3以上はラットで58%(73/126)、イヌで63%(77/122)、比が9以上ではラットで32%(40/126)、イヌで46%(56/122)、比が81以上は、ラットで9%(11/126)、

<sup>9</sup> 尾崎真智子, 藤田朋恵, 熊谷雄治, 大谷義夫. 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 2006;37(3):119-26.

<sup>10</sup> 加藤基浩, 杉山雄一. ヒトにおける予想臨床薬効量の推定方法. In: 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—, 杉山雄一, 栗原千絵子編, 69-81, じほう, 2007.

イヌで 11%(13/122)であった<sup>11</sup>。反復毒性試験における NOAEL の AUC の 1/10 の AUC を示す用量まで、約 40%の薬剤が臨床用量に達し、NOAEL の AUC の 1/2 の AUC を示す用量までで約 60%の薬剤が臨床用量に達すると考えられる。準薬効用量の上限は、反復毒性試験における NOAEL の AUC の 1/10 の AUC を示す用量、薬効用量の上限は反復毒性試験における NOAEL の AUC の 1/2 の AUC を示す用量とした。臨床用量の AUC が NOAEL の AUC を越える割合がラットの場合で 25%、イヌで 16%であり（文献 11 再掲）、NOAEL の AUC の 1/2 では薬効が見えない可能性もあるため、毒性が軽度であり、かつ監視可能な場合はそれ以上の投与も可能とした。また、無毒性量（3 ヶ月毒性試験）と臨床用量での AUC の比が 243 以上の薬剤が、ラットで 4%（5/126）、イヌで 4%（5/122）（文献 12 再掲）存在していることを考えると、NOAEL からのみの投与量設定では初回投与量から薬効投与量に達する可能性があるため、ここでは、薬効投与量を推定し、過剰な薬効発現を避けるための設定方法を提案した。

### 3. 早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型の実施に当たり必要な非臨床試験

試験実施前に、ヒトでの安全性および NOAEL、並びに薬効用量を推定するため、以下の非臨床試験を実施する。それらの試験結果から、ヒトでの安全性に懸念を生じた場合は、更に、必要な試験を追加する。

\* 青字は ICH に対する修正・補足。

#### ①単回・準薬効用量臨床試験（Ⅱ型）

##### ● 単回または反復投与毒性試験

想定臨床投与経路での、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または適切な投与期間、たとえば 2 週間の反復投与毒性試験。拡張型単回投与試験では、投与翌日と投与後 14 日目など適当な時期に、血液学、血液生化学、剖検、病理組織学的検査など必要と考えられる検査を実施する。

##### ● 毒性と全身曝露の関係を調べる試験

なるべく上記の毒性試験動物から血液を採取し、血漿中被験物質濃度を測定し、用量群毎に C<sub>max</sub> や AUC を求め、NOAEL や毒性との関係を求める。

##### ● *in vitro* 代謝試験（注 3-1）

##### ● 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）

##### ● 安全性薬理試験のコアバッテリー

<sup>11</sup> 加藤隆一，安盛俊雄．医薬品開発におけるヒトの臨床投与量と動物の無毒性量におけるファルマコ・トキシコキネティックパラメータの比較検討．臨床薬理 1996；27(4)：759-769.

- *in vitro* あるいは *in vivo* 薬効薬理試験

本試験はヒトでの薬効用量を推定するのに必要である。また、思いがけない作用の可能性を調べるため、*in vitro* における受容体結合性プロファイル (注 3-2) の検討が望ましい。

- 妊娠能女性を被験者とする場合には、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。

当該毒性試験は、NOAELを推定するのに必要な用量段階を設定する。最高用量は最大耐量 (MTD: Maximum Tolerated Dose)、最大投与可能量 (MFD: Maximum Feasible Dose)、重篤毒性発現量 (STD : Severely Toxic Dose ) あるいは各動物種での限界投与量を用いて実施する。(MTD、MFD、STDあるいは、げっ歯類においては2000mg/kg、非げっ歯類においては1000mg/kgの限界投与量) とするが、投与量を推定薬効用量の100倍まで上げて毒性が認められない場合は、その用量を最高用量としても良い。

本ガイダンスで、一般毒性を評価する目的において使用される最大耐量 (MTD) とは、重篤であるが致死性ではない毒性を発現する用量と定義される。

## ②単回／反復投与・薬効用量臨床試験 (Ⅲ型)

- 反復投与毒性試験

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。なお、動物種は単回投与毒性試験において毒性が強く出る動物、*in vitro* 代謝データからヒトに類似した代謝パターンを示す動物など正当な理由を持って選択する。測定項目は通常の反復投与毒性試験と同様である。用量設定に関する考え方は前項と同じ。

- 復帰突然変異試験と *in vitro* もしくは *in vivo* 染色体異常能誘発試験

- *in vitro* あるいは *in vivo* 薬効薬理試験

薬力学的に関連した種における適切な薬理学的特徴づけが必要であり、それがヒトでの用量設定に用いられるべきである (注 3-3)。各種受容体結合特性も *in vitro* で評価されるべきである (注 3-2)。

- 安全性薬理試験のコアバッテリー
- 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。

注 3-1 : 代謝には種差があることが知られている。代謝物の中には、未変化体と同等、それ以上の薬効・毒性を有しているものがあるため、ヒト肝ミクロソームあるいはヒト肝細胞を用い、代謝の種差について、調べておくことが重要である。

注 3-2 : 組織から調製した受容体あるいは受容体発現細胞を用いた *in vitro* 試験での結合

性を評価し、*in vivo* における受容体の占有率を予測することは、薬効・毒性を予測する上で重要である。

注 3-3：血漿中濃度推移と薬理学的作用を関連付けて解析することを pharmacokinetic/pharmacodynamic(PK/PD)解析という。非臨床において PK/PD 解析が行われていると、ヒトにおける薬効の予測に有用であり、当該化合物の臨床における今後の有用性の推定に重要である。

#### 4. 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

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）と早期探索的臨床試験Ⅱ・Ⅲ型とで変わらないが、Ⅱ・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り、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、被験者の危険性を正当化するものであることについて、治験審査委員会において慎重に審査すべきである<sup>12</sup>。

#### 5. 治験薬<sup>13</sup>の品質管理に対する考え方

製造・品質管理の観点からは、マイクロドーズ臨床試験と早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型の一番大きな違いは、被験物質および治験原薬の所要量に起因する製造ロット数の相違から発生する品質保証の課題である。

早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型の実施には、3. の実施の要件とされる非臨床安全性試験の実施が求められる。これらの非臨床安全性試験の標識していない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り、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早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型の投与製剤である治験薬を製造することを推奨する。治験薬の品質保証に関しては、改正治験薬

---

<sup>12</sup> マイクロドーズ臨床試験に限定して指針案を作成した際には、AMSによる測定が主に想定されていたため、一般公衆の線量限度を超える場合を想定した記述がやや不十分であった。今回は、マイクロドーズ臨床試験（Ⅰ型）、探索的臨床試験（Ⅱ・Ⅲ型）について、一つのガイダンスの二つのパートとして記述されることを想定するならば、内部被ばくに対する考え方については、Ⅰ型、Ⅱ・Ⅲ型にほぼ共通しているが、Ⅰ型のみ厚生労働省ガイダンス案における記述を「巻末別添1」のように訂正することによって、Ⅱ・Ⅲ型にも共通する考え方とすることを提案する。本文6行は、Ⅱ・Ⅲ型のみ該当する記述である。

<sup>13</sup> ここは厚生労働省マイクロドーズ臨床試験指針案では「被験物質」となっているが、「治験薬」とすべきである。

GMP<sup>14</sup>ならびにそのQ&Aに準拠することが求められる。

<sup>14</sup>C放射性標識体やポジトロン放出核種放射性標識体の製造・品質保証に関しては、マイクロドーズ臨床試験と早期探索臨床試験Ⅱ型・Ⅲ型に係わらず、被験者への放射性標識体の投与量は、マイクロドーズ臨床試験の放射性標識体の投与量とは、量的な差異はないと考えるので、製造・品質保証の観点からも、同一の基準でよく、マイクロドーズ臨床試験ガイダンスならびに改正治験薬GMP、特に、そのQ&A 37および54に準拠した対応が求められる。

なお、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」の「5. 被検物質の品質管理に対する考え方」の「(2) 測定方法に応じた留意事項」については、特に追加すべきことはない。「(3) 治験薬の交付」については、マイクロドーズ臨床試験の場合と同じである。

## 6. その他の留意事項

「(1) 実施体制及び審査体制」「(2) 被験者の選定及び適格基準」「(3) 被験者への説明と同意」「(4) 行政機関への届出等」については、マイクロドーズ臨床試験の場合とほぼ同じ考え方である。

ただし、PET 等による計測の回数が増えることによって、内部被ばく線量が高くなり、新規の放射性同位元素の人体の臓器への分布等についての情報が十分に得られていない場合等には、特に専門的かつ第三者的見地からの慎重な審査が必要となる。

## 7. 今後の検討事項

### 7.1 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、さらなる開発が決定された化合物について新たに治験を開始することになる。しかし、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作成を行うべきである。

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

---

<sup>14</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。

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（注7.1-1）。いずれの場合にも、施行しようとしている試験について必要な非臨床試験が終了していることが前提である。

なお、早期探索的臨床試験を試行する段階では、被験薬の特性は十分に知られておらず、試験の施行中に用量の追加、評価項目の追加などのプロトコルの変更が妥当であると判断することが予想される。このような場合には、治験審査委員会等の計画変更についての承認を受けて実施する。

さらに、Ⅱ型・Ⅲ型の早期探索的臨床試験を終了しない段階で、ある種の結果が得られているときに、必要ならば非臨床毒性試験を追加し、Ⅱ型またはⅢ型における臨床用量を、新たな届出によらない当該治験計画の変更として追加することによって、その次の段階で行うべき伝統的Ⅰ相試験を行わずに、第Ⅱ相試験の計画を新たに立案することが可能であると想定される場合も考えられる。このような場合には、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。

注7.1-1：具体的にⅠ相試験を省略することが可能であるのは、Ⅲ型で検討された用量範囲が想定される臨床用量よりも大きく、さらに薬物相互作用、特殊な集団（高齢者、病態時）などにおける薬物動態の変化も考慮した上でも十分なマージンがある場合があげられる。そのほか、伝統的Ⅰ相試験全体の省略のみでなく、単回投与試験を省略し、反復投与試験から開始する場合もあり得るが、これらについては得られた情報、用量範囲、薬物の特性などによりケースバイケースの検討が必要である。

## 7.2 治療薬・診断薬の同時開発とバイオマーカーの開発

複数の候補化合物の中から開発を進める化合物を選択するために、マイクロドーズ臨床試験又はⅡ・Ⅲ型の早期探索的臨床試験を行う場合に、一つの治験計画で、それぞれの化合物に異なる成分記号を付与して実施することができる。（注7.2-1）

この制度を活用して、マイクロドーズ臨床試験、早期探索的臨床試験、Ⅰ相臨床試験のいずれの段階かを問わず、治療薬とPETトレーサー（診断薬）双方の開発候補化合物の同時開発が可能である。治療薬とPETトレーサー（診断薬）は類似の薬理作用を有するが、化学構造は異なる別の物質であることが多い。例えば、受容体占有率を求める場合の、治療薬の開発候補化合物とPETトレーサーとを、同一のIND申請に盛り込んで申請する、と

いった形である（注7.2-2）。治療薬も、PETトレーサーも、治験薬と位置づけて、同時開発することは、承認取得を目指し実用化をはかる上でメリットになる。

さらに、新規な受容体やタンパク質などをターゲットとする創薬の場合には、同時開発戦略は、さらに威力を発揮するものである。すなわち、このような開発意図をもって第Ⅱ相以降の臨床試験も進めていくことによって、新規なターゲットのPETトレーサーを妥当性の保証されたバイオマーカーの測定手法として確立し、治療薬の後期臨床試験における代替的評価尺度（サロゲート・エンドポイント）として活用しうるものとなる。当局及び研究者共同体において、ある種のバイオマーカーが承認要件としての代替的評価尺度として認められるためには、必ずしもそのバイオマーカーが診断薬の治験薬として届出の上実施されたものであることを求めないが（注7.1-3）、同時開発戦略によって開発を進められてきた場合は特に、より妥当性の高いバイオマーカーとして共同体において認めるための情報を集めやすい。

注7.1-1：日本では、このような場合に複数の成分ごとの治験届を出すことを法令上求められてはいない。実務上は、それぞれの成分ごとに治験届を作成し、添付資料は同じ（共通）とし、一つの試験計画として扱うこととし<sup>15</sup>、今後さらに事務的な簡素化を検討すべき方向にある。これに対し、米国では、従来のphase 1のINDでは、化学構造が異なる化合物A、B、Cは別個のINDが必要とされる。この場合に、複数のINDを同時に申請することは妨げないが、その際に理由を問われることはある。一方、米国での探索的臨床試験（exploratory IND）では、類似の薬理作用を有するが、化学構造は異なる別の物質である場合でも、一つのINDに盛り込んで申請できる。この制度を活用してFDAでは、探索的臨床試験の枠組みで、未承認のPETトレーサーを開発候補化合物の同一のINDの中で一緒に申請して開発する開発計画が行われている。

注 7.1-2：例えば、D2 受容体拮抗剤と D2 受容体 PET トレーサーを同時に、あるいは、5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗剤と 5-HT<sub>2</sub> 受容体 PET トレーサーを同時に、開発を進めることが考えられる。

注 7.1-2：治療薬の承認取得を主たる目的とする場合には PET トレーサーについては必ずしも最終的に承認申請を行わなくともよい。

### 7.3 本ガイダンスの適用範囲

---

<sup>15</sup>森和彦, 規制側の考え方・マイクロドーズ臨床試験を治験として行う前に. In: 杉山雄一, 栗原千絵子, 編. マイクロドーズ臨床試験: 理論と実践. じほう ; 2007.

「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(案)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。本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、こ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する必要性がある。また、これらについて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。

これらの新規化合物や生物学的製剤については、本ガイダンス中、非臨床試験、投与量設定などに関する記載はそのまま適用できないが、一方、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部分もあり、また参考にすべき点も多い<sup>16</sup>。

なお、米国食品医薬品局(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(文献)の適用範囲としている(注 7.3-1)。欧州医薬品庁(EMA)では、first-in-human 試験についてのガイドライン(文献)の中で、生物学的製剤を想定し、MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level) という概念を提示し、臨床開発初期における、非臨床(一部に品質も含む)、臨床試験実施に関する考え方を明示している(注 7.3-2)。これに対し、日本では、ICH ガイダンスに生物学的製剤開発に関する考え方があるものの(注 7.3-3)、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いる。このため、生物学的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<sup>17</sup>。

注 7.3-1: FDA の Exploratory-IND ガイダンスでは、「本ガイダンスは CDER によって規制される医薬品、および特定の詳しく特性評価を受けた治療用生物製剤(例えば、組換え型治療用タンパク質およびモノクローナル抗体)に限定される。ガイダンスはまた、ヒト細胞または組織製品、血液および血液タンパク質、ワクチン、またはデバイスとして規制されている製品には適用されない。」とある。また、タンパク質製品の場合の「マイクロドーズ」に該当する量は 30 ナノモル以下とされている。

注 7.3-2: FDA の初回投与設定ガイダンスは、NOAEL から MRSD (maximum recommended starting dose) を算出する方法を明示し、さらに PAD

<sup>16</sup> 第Ⅰ相試験以降についても検討する必要がある。

<sup>17</sup> 生物学的製剤のマイクロドーズ・探索臨床試験に関するより詳細な検討は、本ガイダンス案とは別個に着手しているため、現段階の成果を、「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」(巻末別添 2)として添付した。