

(pharmacological active dose : 薬理学的作用量) を検討して MRSD がより低い値になればより低く設定すべきとしているが、これに対して、EMEA ガイドラインにおける MABEL の考え方は、生物学的製剤の毒性が多くの場合に薬理作用の延長上にあることから、NOAEL からの設定が適切でない場合に、薬理学的作用量の検討をする際の種々の論点を示している。このガイドラインは、作用機序が未知の医薬品におけるリスクを同定しその対策を検討するという趣旨であるため、臨床面にも及ぶ考え方を整理したものである。

注 7.3-3 : ICH ガイダンスでは、非臨床試験については S6、品質については Q5B、Q5D、Q5A、Q6B、Q5C、Q5E が生物学的製剤に該当するが、これらは承認申請を直接の目的とする開発を想定しているため、その記載内容には、探索的臨床試験の段階、放射性標識薬剤を使う臨床試験の場合には、適用することが適切でない部分も含まれている。

## 7. 引用文献

<以下、参考までに大野班報告書記載→これは杉山班報告書提出時には削除。>

### (2) 準薬効用量早期探索的臨床試験 (II型)

準薬効用量早期探索的臨床試験とは、マイクロドーズ臨床試験の上限用量よりは高いが、薬効や有害作用が現れることは期待されない用量 (例えば、推定薬効用量における血中薬物曝露の 1/2 を上限の目安とする) をヒトに単回投与することにより、薬効用量に近い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。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が利用される。

なお、この試験での最高用量は、非臨床薬効試験での薬効用量及び曝露濃度、非臨床安全性試験における NOAEL 及び曝露濃度並びに当該臨床試験における低用量での薬物動態学的/薬力学的試験結果及び副作用情報などを考慮して、決定される。

### (3) 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。

この試験での最高用量の設定に必要な情報は準薬効用量早期探索的臨床試験のそれと本質的には同じであるが、例えば非臨床安全性試験の種類、期間、用量などが異なる。

なお、臨床試験は医薬品開発において、本質的に最適な医薬品を評価・選択するためにやむを得ないものであるとは言え、志願者の協力を得て行うものである。志願者の善意に応えるためには、医薬品開発のための臨床試験は事前に得られた情報に基づく科学的・倫理的考察の上で適切に行われるべきで、その論理的経緯は治験届や承認審査の段階で明確に見える形で明らかにすべきものである。また、探索的臨床試験は医薬品開発のために行われるヒトを用いる試験であるという点で、従来第 I 相以後の臨床開発と変わるところは無い。本ガイダンスに記載した早期探索的臨床試験はいずれも治験として、第 I 相試験の範疇で位置づけられ、従来臨床試験と同様の行政的手続きを経て、実施されるべきものである。

## 添付資料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<sup>\*</sup>)

矢野恒夫<sup>1)</sup>、杉山雄一<sup>2)</sup>、加藤基浩<sup>3)</sup>、馬屋原宏<sup>4)</sup>、清原孝雄<sup>5)</sup>、  
残華淳彦<sup>6)</sup>、川上浩司<sup>7)</sup>、池田敏彦<sup>8)</sup>、戸塚善三郎<sup>9)</sup>、渡辺恭良<sup>1)</sup>

1) (独) 理化学研究所 (神戸) 分子イメージング研究プログラム

2) 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室 3) 中外製薬株式会社前臨床研究部

4) (株) 国際医薬品臨床開発研究所 (InCROM) 5) (独) 医薬品医療機器総合機構品質管理部

6) 武田薬品工業株式会社製薬本部製薬研究所 7) 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野

8) 有限責任中間法人医薬品開発支援機構 9) JCL バイオアッセイ

## 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<sup>\*)</sup>

矢野恒夫<sup>1)</sup>、杉山雄一<sup>2)</sup>、加藤基浩<sup>3)</sup>、馬屋原宏<sup>4)</sup>、清原孝雄<sup>5)</sup>、残華淳彦<sup>6)</sup>、川上浩司<sup>7)</sup>、池田敏彦<sup>8)</sup>、戸塚善三郎<sup>9)</sup>、渡辺恭良<sup>1)</sup>

- 1) (独) 理化学研究所 (神戸) 分子イメージング研究プログラム 2) 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室  
3) 中外製薬株式会社前臨床研究部 4) (株) 国際医薬品臨床開発研究所(InCROM) 5) (独) 医薬品医療機器総合機構品質管理部  
6) 武田薬品工業株式会社製薬本部製薬研究所 7) 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 8) 有限責任中間法人医薬品開発支援機構  
9) JCL バイオアッセイ

### 目次

#### I 序論

1. はじめに
2. ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の対象
3. ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の意義

#### II 投与量に関する論点

- 論点 2-1. 米国 FDA の投与量設定の根拠  
論点 2-2. 投与量の設定  
論点 2-3. 投与ルートおよび投与方法

#### III 薬物動態に関する論点

- 論点 3-1 線形と非線形のクリアランス機構  
論点 3-2 内因性タンパク質

#### IV 安全性評価に関する論点

- 論点 4-1 : 必要な安全性試験  
論点 4-2 : 動物種  
論点 4-3 : トランスジェニック動物  
論点 4-4 : 抗体産生  
論点 4-5 : 放射性標識したペプチド・タンパク質  
論点 4-6 : 安全性評価の被験物質

#### V 品質保証に関する論点

- 論点 5-1 : 製剤化工程の考え方  
論点 5-2 : 組換え体の作成および解析

論点 5-3：細胞バンク

論点 5-4：ウイルス、マイコプラズマ、微生物等による汚染

論点 5-5：品質保証の考え方

論点 5-6：製造と試験

論点 5-7：安定性試験

論点 5-8：製造工程の変更に伴う同等性評価

## VI ペプチド・タンパク質の早期探索的臨床試験（Ⅱ型・Ⅲ型）の意義

＊）本稿は、「早期探索臨床試験（マイクロドーズ試験を除く）実施に関する指針（草案）」をまとめる過程において、同草案に直接記載すべき内容ではないが、今後検討が必要な事項としてまとめた。さらに吟味の上、「臨床評価」誌近刊に刊行予定の準備稿である。

### I 序論

#### 1. はじめに

がん・精神神経疾患・難病等の重大疾病領域、希少疾病領域への根本治療を目指した医薬品を創生する上で、それら治療薬は低分子化合物であることは少なく、最近では、有用なタンパク質・抗体・遺伝子・細胞、そのものを治療薬として開発する必要性が高まっていることは論じるまでもない。しかし、タンパク質・抗体等の生物製剤の薬物動態は、細胞内皮系による非特異的なエンドサイトーシス(食作用)や特異的受容体を介したエンドサイトーシスがクリアランスに関与していることが知られており、それぞれの分子について特徴的な消失機構を精細に検討する必要がある。またヒト型分子の場合には動物実験の結果を活用できないことが多く、ヒトで確認する必要があると考えられている。従って、現状ではほとんど判っておらず、ブラックボックスを残したまま、研究開発が進められていると言っても過言ではない。マイクロドージングによって、疾患の標的近傍における薬物の挙動を明確化した上で、生物製剤の開発が進められるようになれば、難治性疾患の治療に真に有効な治療薬を生み出す可能性が高まり、多大な貢献が期待できるものである。

#### 2. ペプチド・タンパク質のマイクロドーズ臨床試験の対象

「マイクロドーズ臨床試験（以下、MD試験）の実施に関するガイダンス」では、主として低分子化合物を適用範囲としている。生物由来製品また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、MD試験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。

現在開発中の生物製剤は全医薬品候補中 4 割にもなるとのことであり、今後開発の主流

となると考えられることから、生物製剤のMD試験について検討することとした。一方、生物製剤は、低分子化合物と比べ多様性に富むことから、biological response と dose の関係など、議論の收拾が難しいことが予想される。それゆえ、まずペプチド・タンパク質に限定して議論を始め、その次には、抗体、そして遺伝子へと一つずつ議論を進めることとする。ペプチド・タンパク質と抗体を切りはなした主たる理由は製造方法が異なるからであり、放射性標識体を得る標識化方法と絡めて、製造法と品質保証のプロセス面でペプチド・タンパク質と抗体は大きく異なることから、ペプチド・タンパク質のMD試験を分けて検討することとする。

議論の論点を下記のⅡ章からⅤ章に取り纏めた。特に、放射性同位元素を用いて放射性標識体を調整する場合に、ペプチド・タンパク質特有の問題があるかどうかを焦点になると考える。治験薬は有効成分としてペプチド・タンパク質、それらの誘導体及びこれらを構成成分とする製品であり、化学合成ペプチドも含めて検討の対象とする（図1参照）。

なお、生物製剤については、主として製造販売承認申請時の品質保証を前提としたICH諸通知はあるものの<sup>文献1)</sup>、早期開発を前提とした法規制は、低分子化合物の場合以上に不適切な状況であることを付記しておく。

### 3. ペプチド・タンパク質の MD 臨床試験の意義

最近、ペプチド・タンパク質の標識技術は急速に進歩している<sup>文献2)</sup>。従来はペプチド・タンパク質のチロシン残基のフェニル基に放射性ヨウ素で標識する方法が主に用いられたが、複数のチロシン残基が存在するペプチド・タンパク質の場合、特定の一つのチロシン残基に標識する選択性がなかったり、チロシン残基のフェニル基とヨウ素の結合が容易に体内の酵素で切断されるなど欠点が多かった。これを大きく改善した、ペプチド・タンパク質のリジン残基のε-アミノ基に DOTA と呼ばれる包接化合物を結合し、放射性<sup>64</sup>Cu、<sup>68</sup>Gaを導入する新しい標識技術の研究が進められている<sup>文献3)4)</sup>。ペプチド・タンパク質を DOTA-<sup>64</sup>Cu、または<sup>68</sup>Gaで標識化しても生物学的活性や薬物動態面でも非標識体と定性的には実用可能な程度に同じであることが *in vitro* や動物実験において証明されている。それゆえ、この標識化法はMD試験への適用によって画期的な手法となることが期待されており、ペプチド・タンパク質のMD試験は直近の課題となっているのである。

活性が強く微量で薬理作用が発現するペプチド・タンパク質についてMD試験を行う有用性はどの程度あるのか、との問いに対して、薬効作用点血液循環系にある疾患を対象とする EPO、G-CSF や tPA などは成功しているものの、その他の疾患では臨床開発が中止されるケースが散見されており<sup>1)</sup>、ここに本格的臨床開発の前の段階で実施する MD 試験の意義があると言える。

さらに、LHRH、インターフェロン、EPO、G-CSF といった生理活性ペプチド・タンパク質が臨床応用されてから、既に10年以上経っており、最近ではオリジナルの生理活性ペプチド・タンパク質ではなく、これら生理活性ペプチド・タンパク質の欠点を改良した改変ペプチ

ド・タンパク質が承認されている。例えば、PEG 化タンパク質の PEG インターフェロンやヒト・イムノグロブリンの Fc 部分を TNF 受容体に結合させた融合タンパク質 (fusion protein)、アミノ酸改変により糖鎖を更に付加した EPO などが承認されている。これらは薬物動態制御を目的としたものである。今後は、生体における消失機構解明や新たな薬物動態の機構の発見により、血中滞留性や標的臓器への移行性・滞留性を向上させる技術が発展し、これまで、短半減期や組織移行性が低いため臨床適用されなかった生理活性ペプチド・タンパク質が、それらの技術により新たな改変ペプチド・タンパク質として開発されてくる可能性がある。複数の候補改変ペプチド・タンパク質をヒトで選択する場合、MD 試験は有用なツールとなる。また、改変ペプチド・タンパク質の測定に際しても改変ペプチド・タンパク質が内因性のものと区別できる可能性があり、改変ペプチド・タンパク質の非標識体での測定も可能性がある。

1) 作用点が薬物の臓器・組織分布に大きく依存する疾患、例えば、脳疾患を対象とする神経成長因子など、多くのペプチド・タンパク質は臨床試験の途上で開発が中止されている。

## II 投与量に関する論点

### 論点 2-1. 米国 FDA の投与量設定の根拠

米国 FDA の探索的 IND ガイダンス<sup>文献5)</sup>では「タンパク質のマイクロドーズ臨床試験における最大用量を 30 ナノモル以下」と規定している。その科学的根拠は、FDA・CDER の David Jacobson-Kram 博士によれば、タンパク質のマイクロドーズ臨床試験における最大用量を 30 ナノモル以下と設定した理由は、受容体親和性の一般的な概念に基づき 100 マイクログラムの分子量換算したモル数にて求めたとのことである (原文: The dosage was calculated based on the molar equivalent of the 100 µg(micro grams) for drugs. So it was based on a very general concept of receptor interaction using a stoichiometric approach.<sup>文献6)</sup>)。この場合、低分子薬物の分子量をおよそ 300 と仮定し、その 100 マイクログラムに相当するモル数が計算されている。薬物が受容体に特異的親和性をもって結合し、その結果として生物活性を示す場合、生物活性は薬物のモル濃度に応じて変動する<sup>2)</sup>。低分子薬物 (当然、いろいろな分子量を有する) のマイクロドーズ臨床試験で採用されている投与量の上限、100 マイクログラム/ヒトが、通常は薬効も毒性も示さないモル濃度を与える投与量であるとするならば、これに相当する投与モル数では高分子量の薬物でも薬効・毒性を示さないと仮定する考え方である。

また、この探索的 IND ガイダンスのパブリックコメントの中で、UCLA の分子イメージング Crump 研究所の Anna M. Wu 博士により次の議論が公開されている<sup>文献7)</sup>。生物学的製剤の治療薬、例えば、trastuzumab や rituximab の投与量の 1/100 が 2mg-6.75 mg になり、これにより投与量の絶対的の上限を 5mg としてはどうかというコメントである。タンパク質製剤の標準分子量を例えば IgG では 150,000 Da とした場合、約 30 ナノモルという数

字が計算上出てくる。

2) 通常、モル濃度が上昇するにつれて生物活性はシグモイド状に上昇し、ある閾値で頭打ちとなる。

### 論点 2-2. 投与量の設定

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンスでは、マイクロドーズ臨床試験における一回あたりの最高投与量としては、薬効発現量の  $1/100$  を超えない用量又は  $100$  マイクログラム/ヒトのいずれか小さい方としている。ペプチド・タンパク質や抗体においても薬効発現量の  $1/100$  を超えない用量を投与量設定の根拠とする考えである。しかし、投与量の絶対的上限に関しては、論点 2-1 に記述したように、高分子量のタンパク質や抗体場合には、 $100$  マイクログラム/ヒトとすることには無理があるので検討してみたい。

ペプチド・タンパク質、抗体では、各々、投与量を規定する指標があると考え。ペプチド・タンパク質は代謝されアミノ酸への解裂も速いことから、通常的手法ではあるが、血中濃度と代謝の両面から有効量を算定し、その有効量の  $1/100$  量とするのがよいと考える。

まず、低分子量のペプチドの投与量の上限は、MD 試験ガイダンスの  $100$  マイクログラム/ヒトとする考えである。

一方、高分子量のタンパク質の投与量の上限は論点 2-1 に記述した  $5$  ミリグラム/ヒトとするのがよいと考える。すなわち、高分子量のタンパク質の一回あたりの最高投与量としては、薬効発現量の  $1/100$  を超えない用量又は  $5$  ミリグラム/ヒトのいずれか小さい方としたいと考える。同様に、抗体でも、薬効用量の  $1/100$  量、かつ、投与量の絶対的上限を  $5$  ミリグラム/ヒトとするのがよいと考えるが、さらに低用量の、ただし検出可能な量までの範囲としてはどうかと考える。

### 論点 2-3. 投与ルートおよび投与方法

CD28 スーパーアゴニスト・ヒト化モノクローナル抗体 TGN1412 事件の教訓として、動物実験は長時間かけて点滴で静脈注射しているのに対し、臨床試験では  $3\sim 6$  分の短時間で静注し、あるいは bolus 投与した可能性さえ疑われている<sup>文献<sup>8)</sup></sup>。TGN1412 の第 I 相試験で発生した重篤な有害事象の原因である Cytokine Release Syndrome (CRS) の発現は、投与速度に依存して症状が発現する可能性が示唆されており、第 I 相試験の初回投与時の被験者に対して、点滴静注により CRS 発現を厳重にモニターする必要があったと考える。

それゆえ、投与ルートや投与方法は、動物実験において安全性が確認されたものと同じのルート、同一の方法とすることが必要である。

## III 薬物動態に関する論点

色々なサイトカイン・ホルモン類（例えば、エリスロポエチン、G-CSF、インスリン、グ



ルカゴン、HGF、EGF など) のタンパク製剤は、ほとんど薬効発現受容体とファーマコキネティクスに最も大きな影響を与える受容体分子が同一である<sup>文献 9)</sup>。そのため、マイクロドージングの結果から、臨床投与量での血中濃度推移がどうなるかという予測、言い換えれば、線型性が担保されるかどうかは簡単ではないので、クリアランス機構の詳細な検討が必要である。

#### 論点 3-1. 線形と非線形のクリアランス機構

MD 試験では、薬効投与量より非常に低い量しか投与しないので、受容体結合の飽和が生じていない。一方、薬効に関わる分子標的（受容体や表面抗原など）がクリアランスにも関わる場合の多いことを考えると、薬効の発現する臨床投与量では、ある程度のクリアランス飽和が生じており非線形性が生じると考えられる。タンパク質は線形と非線形のクリアランス機構により消失することが知られており、線形のクリアランスはアロメトリー<sup>文献 10)</sup>でヒト予測が可能な例もあり、動物の結果から推測できると考えられる<sup>文献 11)</sup>。一方、非線形のクリアランス機構は受容体介在性エンドサイトーシスと考えられる。このように、MD 試験においては、受容体結合の飽和が生じておらず、臨床投与量では、ある程度の飽和が生じているため、臨床投与量では、非線形領域になるケースが多いと考えられる。この場合、MD 試験の結果から臨床用量での体内動態を直接に補外して予測することは困難であり、*in vitro* の受容体との相互作用試験などを基にした数理モデルによる予測が必要となる<sup>文献 12)</sup>。

このように、ペプチド・タンパク質の MD 試験は、低分子での MD 試験から推測するより、はるかに難しい研究対象であると共に、体内動態が非線形の際の実用的な手法の開発も重要な研究課題と考えられる。さらに、TGN1412 などの、抗サイトカイン受容体抗体のような抗体医薬においては、投与量および投与速度と biological response の課題はタンパク製剤以上に重大である。言い換えれば、抗体医薬にマイクロドージング法を用いれば、体内動態、分子標的への移行性など、種々の有用な情報が得られることは間違いない。

#### 論点 3-2. 内因性タンパク質

内因性のタンパク質が存在する場合には、そのタンパク質製剤を薬効の発現しないマイクロドーズ用量を投与しても内因性のタンパク質と区別がつかないという課題がある。それゆえ、放射性標識体を使えば課題は解決するが、放射性標識体のヒト投与には慎重な配慮が求められる。

### IV 安全性評価に関する論点

#### 論点 4-1. 必要な安全性試験

ペプチド・タンパク質と限定しても、どのように分類しようと、薬効も毒性も千差万別であるがゆえに<sup>2)</sup>、それら全てに共通な一般的毒性試験法として適切なものはないと考えられる。

低分子化合物の MD 試験に必要な安全性試験としては、MD 試験ガイダンスでは、哺乳類 1 種による拡張型単回投与毒性試験と、その中での投与 1 日後と 14 日後の病理組織学的検査<sup>3)</sup>を推奨している。ペプチド・タンパク質の MD 試験においても、minimum requirement として低分子化合物の場合と同じく、哺乳類 1 種による単回投与試験を実施することで良いと考えると共に、むしろ呼吸・循環・中枢の機能検査を重視するよう推奨したい<sup>文献 13)</sup>。

反復投与毒性試験の必要性については、「論点 4-4：抗体産生」の項を参照されたい。

免疫毒性試験については、現行の「免疫毒性試験ガイドライン」<sup>文献 14)</sup>では、第Ⅲ相臨床試験までに行うこととなっているので、承認申請用の免疫毒性試験は不要であるが、毒性試験に用いた動物における抗体産生の有無を把握しておくことは、その毒性試験の評価に必要であると考えられる。

安全性薬理試験は、低分子化合物の MD 試験のガイダンスによれば、拡張型単回投与毒性試験を実施すれば不要としている。通常型単回投与毒性試験においても評価が可能と思われるが、呼吸・循環・中枢機能への影響が特に懸念される場合は、安全性薬理試験を実施したほうが良いと考える。

遺伝毒性試験は低分子化合物の MD 試験の場合にも不要とされており、高分子化合物の場合は、遺伝物質への直接作用性がより限定されることから、なおさら不要との考え方があ

る。局所刺激性試験は、ペプチド・タンパク製剤の場合、静脈注射剤が多いと考えられるが、低分子化合物の MD 試験の場合と同様に、通常の毒性試験の投与局所において評価可能と考える。

その他の安全性試験も必要に応じ考慮する必要があるが、動物による安全性試験をいたづらに増やすよりも、むしろ、「論点 2-3. 投与ルートおよび投与方法」で述べた、投与方法に関する注意事項や、V章で述べる品質保証に重点を置いた安全性保証を重視してはどうかと考える。この際、製造承認申請の要件<sup>文献 15)</sup>や ICH における議論<sup>文献 16)</sup>から、どこまで軽減するか検討する必要がある。

2) キノコ毒、植物毒、魚貝毒、蛇毒、昆虫毒等の正体のトキシン類あるいはバクテリアトキシンの多くはタンパク質やペプチドである。これらトキシン類は医薬品になる可能性があり、現に開発中のものもある(例:ポツリヌストキシン)。これらの多くはマイクロドーズでも有毒なものもある。幸いにもこれらのトキシンの多くが種特異性が低いので、適切な毒性試験でヒトの危険は防げると考える。

3) 病理組織学検査に関しては、もともと拡張型単回投与毒性試験を提案した Monro and Mehta<sup>(文献 13)</sup>は、単回投与毒性試験における病理組織検査は、通常、役に立たないため、必要に応じ実施すればよいとして、むしろ呼吸・循環・

中枢の機能検査を重視することを強調している。

#### 論点 4-2. 動物種

バイオ医薬品の開発で最も問題となるのが、種特異性があるために動物試験だけではヒトに対するリスクの正確な評価ができないということである。動物での薬効や毒性を調べるときに、開発候補化合物はヒト型のサイトカインやヒト型の抗体であり、それらを動物に投与しても、交差性はあるとしても、それ程の薬効や毒性が見られない可能性が大である。従って、動物での薬効や毒性を評価する試験では、ヒト型のサイトカインや抗体だけでなく、当該動物のサイトカインや抗体を用いることがある。わが国の「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」ガイドライン<sup>文献15)</sup>によると、「適切でない動物種を用いた毒性試験では誤った結論が導かれることがあるため、推奨できない。適切な動物種が存在しない場合、ヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物あるいはその動物にとっての相同タンパク質等を用いることも検討すべきである」と記述されている。活性の発現だけでなく、連鎖的な作用や代謝に関しては動物種で異なっており、また異種間の投与では抗体の出現もありうる。霊長類での試験でも種によって異なる部分があり、動物愛護の点からも、動物による非臨床試験を軽減、省略して早期にヒトでの試験を実施できるようになることが望まれる。このような観点からもMD試験に生物製剤を取り入れる意義は大いにありと考えられる。

ペプチド・タンパク質や抗体においては通常の毒性試験法が適切では無い場合が多くあり、薬剤毎に反応性のある動物種を選択が大切である。動物種を選択に際して、例えば、免疫系や神経系のヒトとの類似性も考慮する必要があるが、霊長類が必ずしも適切とはいえない。

#### 論点 4-3. トランスジェニック動物

適切な動物種が存在しない場合、ヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物、あるいは、その動物にとっての相同タンパク質などを用いる手法があり、例えば、がんワクチンの非臨床試験にヒト型造血系を発現させたトランスジェニックげっ歯類を用いることもある。しかし、MD試験用の非臨床試験としては、結局、in vitro のデータで良いのではないかと考える。また、トランスジェニック動物モデルを使用して得られる情報は薬理試験の有効性の判断や安全性を評価する上で有益なものとは考えるものの、ヒトにおける体内動態を反映しているとは言えない面があり、安全性評価の目的にトランスジェニック動物の使用を義務づける必要は無い<sup>4)</sup>。

4) ヒト型抗体、ヒトのサイトカインあるいは、他の生理活性ヒト内因性タンパクを開発時に、動物実験での効果・毒性を見るときに、ヒト型のみではなく、当該動物におけるその動物種の抗体、サイトカインを用いた解析が必要になる場合もある。

#### 論点 4-4. 抗体産生

バイオ医薬品の多くは動物で免疫原性を示すので、反復投与毒性試験を行う際には、産生される抗体を測定し、抗体反応の特性（例えば、力価、中和または非中和）を明らかにして、薬理的または毒性学的な変化との関連性（データの解釈）を検討しなければならない。さらに、放射性標識体の投与では1回投与でもラットにおいて抗体が産生されることがあり、一方、非標識体では抗体の産生が認められないことから、標識化によって異物性が増したと考えられる。

生物製剤での抗体産生は通常、投与後ある程度期間が経過した後（場合によっては何年か経過してから）発生する。また、抗体の産生は目的物の構造のわずかな違いにより生じることが認められている。そのため、臨床試験の初期の段階で抗体産生の有無を確認することは困難であり、意味がないと考える。なお、生産物の特性解析の結果から、抗体産生を生じやすい構造であるかどうか考察することは重要である。

MD試験は1回限りの試験であり、反復投与毒性試験は不要と考える。ただし、アナフィラキシー・ショックなどの予測の上で、抗体産生を見ることになると思うので、パッチ・テストや白血球幼若化などの試験は必要と考える。

#### 論点 4-5. 放射性標識したペプチド・タンパク質

ペプチド・タンパク質の DOTA-<sup>64</sup>Cu あるいは <sup>68</sup>Ga による標識化においては、放射性標識体が非標識体（当該ペプチド・タンパク質）と、活性および生物学的性質が定性的に保持されていることを確認することが重要である。放射性標識体を用いて局在を示す目的の場合には、標識体の生物活性が定量的に 100%保持されてなくても、定性的に同じ（例えば結合部位が同一）であればよい。

生物学的試験法として、受容体を使って力価測定する手法は適切である。曝露量および投与量に基づく安全域を予測するために、論点 4-1、論点 4-2 に記載した、適切な動物モデルを用いた試験を実施し、吸収、血中濃度およびクリアランスに関する情報がある程度得られるようにしなければならない。

包接分子グループの DOTA を結合させ、<sup>64</sup>Cu や <sup>68</sup>Ga（予備実験的にはコールドの Cu や Ga）を導入することにより、品質特性が変化するかは対象物質であるペプチド・タンパク質によって違ってくるので、標識して品質特性が変わる場合には、活性の変化率を求めておくことが重要になる。対象が高分子であり、標識部位が複数ある場合、どの部位が標識されるかにより、体内動態への影響も考えられるので、体内動態が変化することはないか、確認することは重要である。

#### 論点 4-6. 安全性評価の被験物質

ペプチド・タンパク質（非標識体）と包接部位結合体が生物学的に定性的に同じである

こと、さらに  $^{64}\text{Cu}$  や  $^{68}\text{Ga}$  結合体（予備実験的にはコールドの  $\text{Cu}$  や  $\text{Ga}$ ）が非標識体と生物学的に定性的に同じであるという前提であり、生物学的活性の変化率を定量的に確認できれば、安全性評価の被験物質は非標識体のみでよい。

## V 品質保証に関する論点

ペプチドとタンパク質では品質特性においてかなり違いがあり、タンパク質でも糖鎖の有無で更に考慮すべき品質管理面の事項に違いがある。

合成ペプチドの場合、純化できるので、その取り扱いにおいてある程度、低分子化合物の考え方や対応も取り入れ考えるべきである。

タンパク質の場合、特に高次構造が問題となり、糖鎖の種類や数の違いが活性や薬物動態に大きな影響を与える可能性がある。培養品の場合には、純化出来ないことから、目的物質の構造や組成について定性的な確認をしておく必要がある。タンパク質では組成が重要であり、ある一定の幅でもって品質を保持すると共に、関連不純物はどのようなものが、どの程度あるかを定性的に確認しておくことが大切である。

試験項目は、ICH の製造承認の要件<sup>文献17)</sup> および米国の基準<sup>文献18)</sup>をどの程度、軽減できるか、ペプチド・タンパク質毎に検討する必要がある。

### 論点 5-1. 製剤化工程の考え方

放射性標識化によって生物学的性質（活性）が変化しないことを定量的に確認するとの前提のもとに、放射性標識化プロセスは広義の製剤化工程と見なし、非標識体を原薬とし、放射性標識体を治験薬と考える（図 1 参照）。

### 論点 5-2. 組換え体の作成および解析

組換え体を作成する場合、どのような（期待する活性、作用を持つ）目的物質を産生させるか、そして、その目的物質を的確かつ効率的に産生させるように意図して作製している。そして意図した通りのベクターが作製されているか確認することは必要である。そしてオンコジェン等の危険なシーケンスが無いことを確認することも重要である。宿主細胞についても、安全性が担保されたものを使用する必要があり、内在性ウイルスの有無、外来性ウイルスやマイコプラズマ、微生物等による汚染のないことについての確認、作製された組換え体については、挿入された遺伝子が安定的に維持されることを確認しておく必要がある。

ベクターの解析については、発現ベクターのしかるべき部分を核酸分析技術を用いて解析し、組換え遺伝子の encoding region および franking region のシーケンスに関して評価しておく必要があるが、MD 試験のような早期探索臨床試験の段階では、ベクター全体のシーケンスの解析は不要である。

### 論点 5-3. 細胞バンク

作製した組換え体細胞は、クローニングした後、増殖し細胞バンク Master Cell Bank (MCB) を作製する。バンク細胞は、製造に供する均一な組換え体細胞を確保するため調整するものであり、MCB の他、必要により Working Cell Bank (WCB) を作製する。

作製した MCB について、組換え細胞に関する特性解析を行う。組み込んだ遺伝子および目的物質の産生について確認し、またそれらの安定性についても確認する。WCB を作製した場合、それが問題なく作製されているかを確認するため必要な項目について実施する必要がある。

産生細胞（セルバンク）の調整と特性解析について、Master Cell Bank の特性解析は必要であるが、Working Cell Bank の解析は不要である<sup>19)</sup>。

### 論点 5-4. ウイルス、マイコプラズマ、微生物等による汚染

培養段階では、使用する組換え細胞だけでなく、被験物質にウイルス、マイコプラズマ、微生物等による汚染が無いことも確認しておくことが必要である。特に培養段階でのウイルス等の混入は産生物に関し重大な影響を与える可能性があるので留意する必要がある。

最終品（原薬）のウイルスに関する試験は、PCR では特定のウイルスしか検出できないので、*in vitro* 試験、*in vivo* 試験を適切に選択することが必要である。製造工程にウイルスの不活化・除去が認められている工程（例えば、酸による不活化）を組込むことが望ましい。その場合、ウイルスバリデーションによる確認は必要ないが、公式に認められた無菌試験（寒天培地は不可）による確認は必要である。

ウイルス安全性評価には、原材料の選択、製造工程の spike 試験、製品のウイルス否定試験の 3 通りがあるが、開発の進展に合わせて順次取り入れていくべきであり、MD 試験のためには必要ない。

### 論点 5-5. 品質保証の考え方

特にタンパク質の場合、どのようなものが出来ているのかについては目的物質だけでなく、目的物質由来物質や目的物質由来不純物、工程由来不純物について、定性的に確認しておくことが必要になる。

試験方法は、特性解析（物理化学的性質、生物活性、免疫化学的性質、純度）のみでよいと考えられ、タンパク質に糖鎖の有無によっても違いが出てくる。MD 試験のような早期探索臨床試験の段階では、規格を設定することなく、一定の幅を持たせたパターンで品質を見ることで良いと考える。

### 論点 5-6. 製造と試験

治験の後期段階では、同等なものを製造するためには、目的物を産生するための細胞だけでなく、培養方法ならびに精製方法も重要な要素となるが、開発の進展に伴いこれらの

方法は変更されることが想定され、特にMD試験など早期探索的臨床試験の段階で厳密に規定することは必要ない<sup>文献 20)</sup>。ただし、目的物質の確保や不純物の除去をどのような原理や方法で実施しているのか、実際にどのようなものが得られているのかを確認しておくべリフィケーションの実施は重要である。

試験・分析方法も開発の進展に伴い、改良、変更（追加）されることが考えられるので、その時点で適格な方法により実施し、変更がなされた場合、比較検討ができるようデータを保管しておくことが必要である。

MD試験用には後期臨床試験のマスプロダクションとの連続性は必ずしも必要では無く、標準品・分析法バリデーション、プロセスコントロールは不要である。

#### 論点 5-7. 安定性試験

ペプチド・タンパク質の高次構造や生物学的活性の維持には共有結合や非共有結合が重要な役割を担っているため、それらの安定性は温度・湿度・光など保存条件に依存している。安定性に関する厳格なデータは要求しないが、タンパク質は変性することに留意し、被験者に投与する段階で品質に問題が無いことは確認しておく必要がある。すなわち、MD試験は短期の一回限りの試験ゆえに、論点 5-5 に示した特性解析で十分である。

#### 論点 5-8. 製造工程の変更に伴う同等性評価

MD試験など早期探索的臨床試験では短期の一回限りの製造であるため、製造工程の変更に伴う同等性評価は不要である<sup>文献 20)</sup>。その際、薬理試験や毒性試験に用いられる被験物質とMD試験に使用予定の治験原薬が同一ロットであることを求める。

### VI ペプチド・タンパク質の早期探索的臨床試験（II型・III型）の意義

ペプチド・タンパク質の臨床試験を行う場合、どのようなバイオマーカーが変動するかを見るためには、薬効発現量を投与する必要があり、このような場合には、MD試験よりもむしろ、II型あるいはIII型早期探索臨床試験の適用が求められることが多いと考える。開発候補化合物の薬物動態をLC/MS/MSによって測定することや、組織切片をMALDI・MS<sup>5)</sup>で代謝物解析することが現実化すると考える<sup>文献 21)</sup>。

ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスの進展によって、がん、動脈硬化・脳梗塞、肺炎等の疾患関連バイオマーカーが数多く発見されている。例えば、がん関連標的シグナル伝達経路のアルファ6ベータ4インテグリン、アンドロゲン受容体、B細胞受容体、EGFR1、IL-2、IL-4、IL-6、キット受容体、ノッチ、T細胞受容体、TGF-ベータ受容体、TNF-アルファ、Wnt等の他、癌は外科治療で摘出された各種癌組織を使ったプロテオーム解析でがん組織特異的バイオマーカーが多く発見されている<sup>22)</sup>。その動態を追跡するPETおよびMRI、MS等のイメージング技術の進歩とあいま

って、医療の分野で遺伝子治療、核酸医薬品 (RNA aptamer、RNA si、mRNA、デコイ、アンチセンス)、抗体医薬 (修飾抗体、低分子抗体等第二世代抗体)・ワクチン等の生物製剤、再生・移植が活発に進められている。さらに、細胞治療では、例えば、HIV、HCV、インフルエンザウイルスの表面ペプチドの抗体をキラーT-Cell に融合しウイルスを破壊するという、新しい治療法・診断法の開拓を目指して、臨床試験が現在進められている。各種のイメージング技術と協調して、イメージング MS の役割は PET および ARG で分布をみた組織切片で直接 MALDI-MS を測定することによって、分布する薬物とその代謝物を検出することができ、それらと相互作用するバイオマーカーを酵素処理して構造解析することができることである。

#### 5) Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry (MALDI MS) *in vitro* 脳切片イメージング法

#### 参考文献

文献 1) 田中克平. バイオ医薬品の CMC 審査. 臨床評価. 34(3) 2007, 454-471.

文献 2) 矢野恒夫. マイクロドーズ/PET 試験の効果的な活用、開発戦略への一考察. In: 杉山雄一, 栗原千絵子編著. マイクロドーズ臨床試験: 理論と実践. じほう 2007; 261-273.

文献 3) Tanaka K, Masuyama T, Hasegawa K, Tahara T, Mizuma H, Wada Y, Watanabe Y, Fukuse K. A Submicrogram-Scale Protocol for Biomolecular-Based PET Imaging by Rapid 6 $\mu$ -Azeelectrocyclization: Visualization of Sialic Acid Dependent Circulatory Residence of Glycoprotein. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47** No.1. 102-105. 2008

文献 4) Tanaka K and Fukuse K. PET (positron emission tomography) imaging of biomolecules using metal-DOTA complexes: a new collaborative challenge by chemists, biologists, and physicians for future diagnostics and exploration of *in vivo* dynamics. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1-14. 2008.

文献 5) 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.

文献 6) Personal communication from Dr. David Jacobson-Kram, Associate Director for Pharmacology and Toxicology, Office of New Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, FDA on 18 March, 2008.

文献 7) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05d0122/05D-0122-EC11.htm>

文献 8) 松本一彦、海野隆、栗原千絵子、齋尾武郎、小林潔. 臨床評価. 2007 ; 35(1) : 145-154.

文献 9) Kato Y, Seita T, Kuwabara T and Sugiyama Y Kinetic analysis of receptor-mediated endocytosis (RME) of proteins and peptides: use of RME as a drug delivery system. *J Controlled Release* 39:191-200(1996).

文献 10) 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: 杉山雄一, 栗原千絵子, 編著. マイクロドーズ臨床試験 理論と実践. じほう ; 2007: 69-81.



文献 11) 加藤基浩. 体内動態. In:平澤由平, 平嶋邦猛, 監修. エリスロポエチンのすべて. メディカルビュー社; 2005: 79-86.

文献 12) 杉山雄一 (1991) 生理活性ペプチドの体内動態を支配する receptor-mediated endocytosis 過程の速度論:肝および腎への取込み過程の解析. 薬学雑誌 111:709-736.

文献 13) Monro, A and Mehta, D: Are single-dose toxicology studies in animals adequate to support single doses of a new drug in humans? Clin. Pharmacol. Ther., 59(3). 258-264, 1996

文献 14) 「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、薬食審査発第 0418001 号、平成 18 年 4 月 18 日(2006)

文献 15) 医薬審 第 326 号 平成 12 年 2 月 22 日 厚生省医薬安全局審査管理課長「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」

文献 16) ICH S6 : バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験における安全性評価

文献 17) ICH のバイオ医薬品関連ガイドライン

Q5B : 組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析

Q5D : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基材の由来、調整及び特性解析

Q5A : ヒト又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価

Q6B : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の規格及び試験方法の設定

Q5C : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の安定性試験

Q5E : 生物薬品 (バイオテクノロジー応用製品/生物起源由来製品) の製造工程の変更に伴う同等性/同質性評価について

文献 18) Guidance for Industry INDs-Approaches to Complying with cGMP During Phase1, FDA, CDER, CBER Jan.2006.

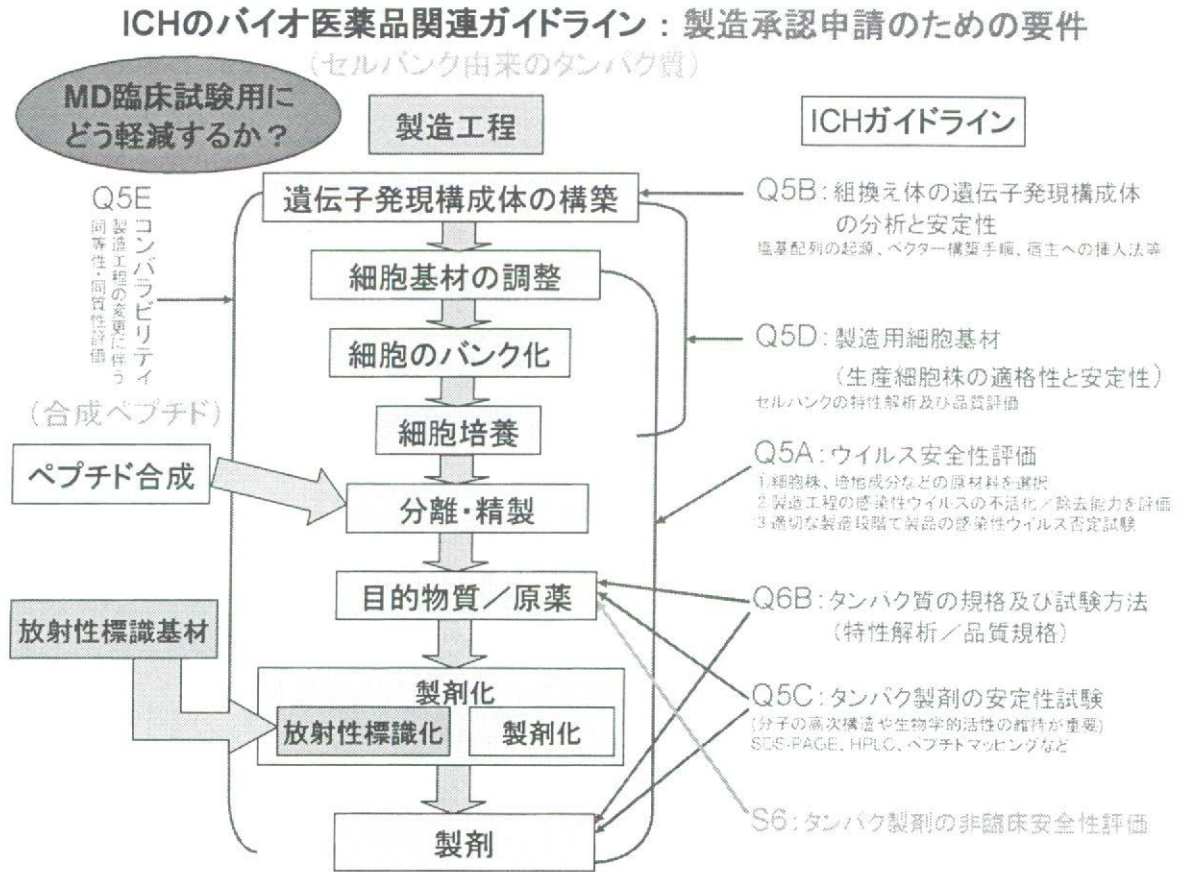
文献 19) 川上浩司. 抗体医薬・生物製剤開発のための CMC 審査. Pharmstage, 7: 42-45, 2008.

文献 20) 改訂治験薬 GMP

文献 21) B.Långström, P.E.Andren, O.Lindhe, M.Svedberg, H.Hall, Mol. Imaging Biol., 9, 161-175 (2007)

文献 22) Koji Kawakami and Raj K. Puri. IL-4/13 and cancer. In: *Cytokines in the Genesis and Treatment of Cancer* Ed. by M.A. Caligiuri and M.T. Lotze, Humana Press, Totowa, NJ, pp135-153, 2007.

図1



参考資料：ICHのバイオ医薬品関連ガイドライン<sup>文献1)</sup>を改変

分担研究報告書

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)

分担研究者 大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

昨年度の特別研究を受け、早期探索的臨床試験に関する指針案の作成を行った。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。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。案の基本的な考えは、1) マイクロドーズ臨床試験 (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。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ところがあり、Step 4の合意ができた時点で、それに合わせて変更される予定である。また、対象は主として通常の低分子化合物であり、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、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、とされた。また、MD試験のための被験物質の品質管理とRI標識化合物の扱いに関する新しい考えが示された。

次いで、MD試験より高用量での早期探索的臨床試験の指針について検討し、指針案を作成した。本指針案では早期探索的臨床試験の定義・目的・適用範囲に関する基本的考え方がまとめられている。すなわち、早期探索的臨床試験はその目的と投与量に基づき、1) 極めて低用量を用いて主に薬物動態を検討するマイクロドーズ臨床試験 (MD試験 I型早期探索的臨床試験) と、2) 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 (II型)、及び3) 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 (III型) に分けられる。指針案ではII・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、およびその他の留意事項として、早期探索的臨床試験の結果の解釈とその後の開発計画、並びに生物学的製剤についての早期探索的臨床試験について考察した。

なお、現在、ICHで早期探索的臨床試験の内容等について、議論しており、本研究の成果はその議論のための基礎資料となるものであるが、ICHでの議論によっては、本報告書の内容と異なった結果になる可能性もある。

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) 東京大学大学院薬学系研究科 | 小野俊介  |
| (5) 医薬品医療機器総合機構   | 清原孝雄  |
| (6) 聖マリアンナ医科大学    | 小林真一  |
| (7) エーザイ(株)       | 佐神文郎  |
| (8) 東京大学大学院薬学系研究科 | 杉山雄一  |
| (9) 国立医薬品食品衛生研究所  | 中澤憲一  |
| (10) 国立医薬品食品衛生研究所 | 檜山行雄  |
| (11) 神戸大学大学院法学研究科 | 丸山英二  |
| (12) 武田薬品工業(株)    | 山本恵司  |
| (13) 昭和大学薬学部      | 吉田武美  |

研究協力者(2)安全性分野(ICH-M3 研究班協力者)

- |                  |       |
|------------------|-------|
| (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       | 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  |

#### 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(H18.7.26)において、「臨床研究を効率的に進めるための新しい手法、マイクロドージングやクリティカルパスリサーチ等の研究が欧米を中心に進められている。(中略)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、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、19年の夏をメドに検討を行うこととした。本研究班は検討会の基礎資料として活用するとともに、検討会から我が国での具体的導入方策に求められた場合には、我が国で実施する際の指針となるべきガイドライン等の案についての作成を行うことを目的とし、検討を行った。

我々は平成18年度厚生労働科学特別研究において、早期探索的臨床試験に関する研究を開始した。この研究では、もっぱら、早期探索的臨床試験等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。今回の研究では、これを引き継ぎ、ICHの枠組みの中での個別具体的なガイドライン作りに向けた調査・研究に取り組むこととした。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區別して「早期探索的臨床試験」として記述した。

また、本研究の成果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ことを意図した。

具体的には、マイクロドーズ臨床試験(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

- 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

について検討することを目的とした。

分担研究者は研究の総括と「探索的臨床試験」

の具体的な実施手順等の作成を担当したが、本報告では後者について、記載した。

#### B. 研究方法

研究協力者(1)とともに議論を行い、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、早期探索的臨床試験指針についての草案の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(氏名は報告書に記載)。

(倫理面への配慮)

今回の研究は文献調査によるものであり、ヒト組織や個人情報扱うものではない。

#### C. 研究結果と考察

昨年度の特別研究を受け、早期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はその目的と投与量に基づき、1) 極めて低用量を用いて薬物動態を検査するMD試験(I型)と、2) 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(II型)、及び3) 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(III型)に分けられる。

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)。その内容を以下に要約した。なお、この案が厚生労働省により若干修正され、2007年12月末に意見聴取のために通知された(添付資料2)。

##### C-1) MD指針案の内容

この案では「MD試験とは、通常、100 $\mu$ 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1/10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、これは欧米で既に指針として通知されている内容と同じであるが、現在ICH-M3で検討中の案では、MD試験を①一回当たり100 $\mu$ g以内、5回以内の反復投与で、総量100 $\mu$ g以内のものと、②一回当たり100 $\mu$ g以内、5回以内の反復投与で総量500 $\mu$ g以内の2種類に分けている。

また、案で示した基本的な考え方は以下のとおりである。

1) MD試験は薬事法に基づく治験として、GCPを遵