

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で早期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。

3) 対象は主として通常の低分子の医薬品候補化合物であり、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。

4) 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する。即ち、①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、遺伝毒性試験は、必ずしもMD試験の前に評価を終了しておく必要はない。なお、拡張型単回投与毒性試験において、意味も無く多くの臓器について組織学的検査を行うことは、医薬品開発を合理化し、効率化/迅速化に資するというMD試験の趣旨に反することから、被験物質の特性や生化学的検査の結果に基づいて適切な臓器を選択し実施することが望ましい。②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。

5) 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。

5) MD試験のための被験物質については、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、大量生産を繰り返し実施することを前提としたバリデーションによるのではなく、工程ごとにその妥当性を検証した上で実施すべきとするベリフィケーションが妥当である。

6) 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り、①標識前の化合物（前駆体）の純度を確認する。②放射性標識体及び非標識化合物をそれぞれ合成し、LCやLC/MS等を用いて、両者の保持時間が一致することを確認する。③製造工程において、エンドトキシンその他の不純物が混入しないよう、必要な品質管理を行う。④無菌試験などの生物学的検査については、必ずしもロット毎の試験実施を要求しない。⑤事前に同じ方法で製造した製品の無菌試験を実施し、同工程における品質に問題がないことを確認する（ベリフィケーション）。⑥従来の工程に重要な製造工程の追加・変更を行う場合、当該製造工程により得られた被験物質に

よる非臨床試験を再実施する。⑦合成装置を用いて製造する場合、当該装置を閉鎖系にするなど、無菌性が担保できるよう、適切な品質管理を実施する。

7) 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る。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。

8) 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、特に以下の点についてわかりやすい言葉で説明する。

① 試験の目的。

② 事前に得られている動物実験等の非臨床試験データは第1相試験の場合に比べ限定的であること。

③ 放射性標識体を投与する場合、放射性物質による内部被曝。

④ MD試験の実施により生じた健康被害については補償されること及び具体的な補償方法。

なお、放射性医薬品開発を意図した場合を除き、医薬品開発のための臨床試験として、放射性同位元素で標識した被験物質を人に投与することは今まで我が国で行われていなかったことから、放射性同位元素の取り扱い、特に障防法、医療法の規制の概要について、AMS用およびPET用に分けて説明した。

その他、1) MD試験の実施体制及び審査体制、2) 被験者の選定および適格基準、3) 行政機関への届出等のあり方についても記述した。

現在、この指針案について、多くの意見が寄せられており、それらへの対応を行っている。

C-2) 早期探索的臨床試験（MD試験を除く）実施に関する指針案の作成

早期探索的臨床試験（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の作成した素案について、研究班はAPDDとともに検討し、指針案を作成した（添付資料3）。なお、この案を行政に反映させる際は、現在行われているICH-M3での検討結果との整合性をとる必要がある。また、MD試験の指針と合わせて、早期探索的臨床試験指針として一本化して通知されることが望ましい。

C-2-1) 基本的考え方

(1) 定義

指針案では早期探索的臨床試験を下記のように定義した。

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）：MD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、健康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と定義される。

(2) 目的

① 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（Ⅱ型）とは、MD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、健康人あるいは軽症患者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（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。なお、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。

② 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、健康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と定義される。なお、本試験はMTDを求めることを意図したものではない。（現在検討中のICH-M3案では2つのアプローチがあるとして検討中である。）

(3) 測定方法

Ⅱ型、Ⅲ型の早期探索的臨床試験においては、Ⅰ型（MD試験）において用いられる①Accelerator Mass Spectrometry（AMS：加速器質量分析法）、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）、および④Single-Photon Emission Computed Tomography（SPECT）の他、Ⅰ型と比べ投与量が高いことから、通常の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ることにより、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も解析も可能である。

2. 早期探索的臨床試験における投与量の設定方法とその実施に必要な非臨床試験（表1）

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NOELを基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）を決めとするGuidance for industry：Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers（2005.7）を通知している（添付資料4）。なお、FDAのContreraら（2004）によれば、ヒト臨床試験から経験的に得られた最大推奨一日用量（Maximum recommended daily dose for pharmaceuticals：MRDD）についてのQSARによる推定値を安全係数10で除することによりMRSDを設定できるとしている。

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指針Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products（2007.7.19）ではallometric factorで換算したNOEL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（添付資料5）。早期探索的臨床試験における投与量設定については、これらも参考にし、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（NOEL）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、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）（注1）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(注1)。

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、初回投与から薬効投与量を超え、薬効の過剰発現による毒性発現の可能性を否定できないと考えたことによるものである。

なお、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(資料 6：臨床薬理 37: 119-126, 2006)。今回の基準値案を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。

また、単回投与毒性試験での NOAEL から初回投与量を設定するための根拠となる確実な情報がないため、また、単回投与毒性試験での NOAEL が反復投与毒性試験の NOAEL を上回る程度についても確実な情報がほとんどない。そこで仮に 5 倍上回ると仮定し、ここでは反復投与時の NOAEL の場合の基準値の 1/50 にさらに、1/5 の係数を掛けた 1/250 とした。最高用量についても、同様の理由で反復投与時の場合の基準値である 1/10 に 1/5 を掛けた 1/50 とした。

薬効用量の予測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。MD 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。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、同等の AUC を示す投与量を薬効用量とする。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とした。

注1: 加藤および安盛(臨床薬理 27(4), 759-769, 1996)の調査によれば、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)に関して、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)であった。即ち、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。また、上記の調査結果によれば、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、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) 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。

(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な非臨床試験として、以下の試験が必要と考えた。

①準薬効用量早期探索的臨床試験（Ⅱ型）

● 一般毒性試験

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。一般的には、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。

なお、一般毒性については、原則として、ヒトでの毒性予測は同期間の動物実験結果にもとづいて可能であるとの考えがある。現在検討中の ICH-M3 の指針案では、この考えに基づき、単回投与での臨床試験については、単回投与の毒性試験に基づいて実施することが可能との考えである。しかし、単回投与の臨床試験であっても、2 週間の反復投与毒性試験結果に基づいて行われて来たとの従来からの経緯もあり、両者併記とし

た。

- 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_{max}やAUCを求め、NOAELや毒性との関係を求める。

- In vitro 代謝試験

- 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）

これは単回投与では染色体異常誘発に関する懸念は無いとするICH-M3での考えによる。

- 安全性薬理試験のコアバッテリー

- 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の検討が望ましい。

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)、重篤毒性発現量(STD)あるいは最大投与可能量(MFD)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。

なお、妊娠可能女性を被験者とする場合には、雌受胎能試験もしくは2週間あるいは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である。これは女性生殖臓器に対する影響評価についてのバリデーションでは、アルキル化剤の様な細胞毒性化学物質を除けば、2週間の反復投与毒性試験における適切な病理学的な観察で評価可能であることによる(吉田らによるバリデーション中間報告、2008)。

②薬効用量早期探索的臨床試験(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

薬力学的に妥当と考えられる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。各種受容体結合特性もin vitroで評価されるべきである。

- 安全性薬理コアバッテリー

なお、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2週間あるいは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である。

3. 放射性標識体による被験者の内部被ばくに対

する考えかた

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は、MD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、より高活性の被験物質が投与され、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、被験者の危険性を正当化しう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。

4. 被験物質の品質管理に対する考え方

製造・品質管理の観点からは、MD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ション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GMP¹ならびにそのQ&Aに準拠することが求められる。

5. その他の留意事項

5-1) 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

¹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、その後に行われる従来型の第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・評価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。

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マイナーなプロトコールの変更が妥当であると判断することが予想される。このような被験者の安全確保に影響を及ぼさないと考えられる変更の場合には、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こととするのが、医薬品開発を促進するために、適切であると考えられる。

なお、現在、進行しているICH-M3の指針案の検討では、このⅢ型の早期探索型臨床試験を2つにわけ、それぞれについて、要求する非臨床試験の範囲が異なっている(表1)。これについてもICHでの最終合意ができたところで、それに合わせた修正が必要である。

6. 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」(薬食審査発第0603004号、同0603001号)では、主として低分子化合物を適用範囲としており、「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化合物を投与する場合には、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、この考え方を變更していない。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、開発の促進かを計る必要がある。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。このような場合にはMD試験の実施に関するガイダンス及び本指針が参考になる。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、MD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(2006)の適用範囲としている。EMAでは、first-in-human試験についてのガイドライン(2007)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、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を想定したものである。生物製剤の早期探索型臨床試験での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、研究班での検討は行われていないが、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による検討結果を参考資料として、添付した(添付資料7)。

5-2) 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MD試験(I型)については、既に厚生労働省から昨年の12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(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、MD試験も含めて、まとめ、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。

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MD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。

E. 引用文献

- 1) 加藤隆一, 安盛俊雄 (1996) 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・トキシコキネティク パラメータの比較検討. 臨床薬理 27, 759-769.
 - 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.
 - 3) Contrera, J.F., Matthews, E.J., Kruhlak, N.L., Benz, R.D.: Estimating the safe starting dose in phase I clinical trials and no observed effect level based on QSAR modeling of the human maximum recommended daily dose (2004) Reg. Toxicol. Pharmacol. 40, 185-206.
- 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 (MD 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) FDA, CDER (2005) Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers.
 - 5) EMEA (2007) Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal product. EMEA/CHMP/SWP/294648/2007.
 - 6) 尾崎真智子ら (2006) 日本人健常成人を対象とした 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, 119-126.
 - 7) 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」
 - 8) 大野泰雄, マイクロドーズ臨床試験 (MD 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) 発表スライド
- 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
 - 3) Yasuo Ohno: Consideration on the Safety of the Microdose Clinical Study. International forum co-sponsored by Yokohama City Univ. & FDA (2008.1.29)
 - 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
- I. 知的財産権の出願・登録状況
1. 知的所有権の取得状況
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
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 μ 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) 一種類のばらばらな非臨床試験 2) 一種類のばらばらな非臨床試験を用いた拡張型単回投与毒性試験。 3) 局所刺激性試験。 4) 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。 5) 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 μ g以下	100 μ g
標準薬効用量早期探索的臨床試験 (II型)	マイクログードレベル臨床試験の投与量より高い用量が、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、毒性試験における無毒性量(NOAE)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、かつ推定薬効投与量の1/10以下の投与量とする。	NOAE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、か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、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(NOAE)を体表面積換算した投与量の1/50を超えない用量、か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NOAEのAUCの1/2を示す投与量、か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 II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
マイクログロドコース臨床試験 (アプロローチ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。
マイクログロドコース臨床試験 (アプロローチ2)	1回あたりの最高用量が100 µgで投与回数が5回以下 (被験者あたり総投与量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パッテリーが必要	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としない単回又は反復投与 (14日まで) 探索試験 (アプロローチ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とを意図するものではない。	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パッテリーが必要	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。利用可能なならば、地域のガイダンスを参考にすべきである。	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づ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日を超えての反復投与探索試験; 治療域であるが臨床的な最大耐量の評価を目的としない。(アプロローチ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。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パッテリー	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にすべきである。	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のいづ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で非げっ歯類においても毒性発現用量ではないことを明らかにすることを目的とする。非げっ歯類による確認試験では、げっ歯類における無毒性量での暴露濃度が得られる用量が反復投与される。この用量は、通常、体表面積当たりの換算値、あるいは実際のまたはモデルによる暴露より推定される。非げっ歯類による確認試験の投与期間は3日間を最短とし、少なくとも臨床試験で予定されている投与回数と同等とすべきである。

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」¹⁾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^{2,3)}。

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、通常の第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 NOAEL 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}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_{max} 、 T_{max} 、分布容積、初回通過効果、生物学的利用率、尿糞中排泄率等) 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。

- 被験物質を¹¹C、¹³N、¹⁵O、¹⁸F等のポジトロン核種で標識し、PET (Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影法)を用いて測定することで、被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography)を用いる場合には¹²³I、^{99m}Tc、¹¹¹In等で標識した化合物を使用して同様に測定する*)。

*)以下、PETの記載の箇所はSPECTを含むものとする。

3. 実施に必要な非臨床安全性試験

マイクロドーズ臨床試験の実施のために必要な最小限の非臨床安全性試験の範囲を以下に示した(注3-1)。

投与量が100 μ g以下のマイクロドーズ臨床試験を行う場合には、げっ歯類1種の雌雄を用いた拡大型単回投与試験を行う(注3-2)。投与経路は臨床予定経路とする。経口投与は原則として強制経口投与とし、原則として投与前の一定時間動物を絶食させる。これらの非臨床試験によって、候補化合物が実験動物に最小限の毒性を発現する用量を確立するか、または当該マイクロドーズ臨床試験の投与量に対する適切な安全域(margin of safety)を確立する必要がある(注3-3)。なお、臨床投与量の100倍でも毒性が認められない場合、それを単回投与毒性試験の上限用量としても良い。観察期間は2週間とし、毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性を、用量と時間との関連で観察、記録する。また、適切な時期(通常、投与2日後及び2週間の観察期間終了時)に症状観察のみでは見落とす可能性のある毒性を評価するために血液検査、血液生化学検査、及び病理組織学的検査(通常、高用量群のみ)を行う。

遺伝毒性の評価は不要である(注3-4)。

局所刺激性の評価も行っておく必要があるが、単回投与毒性試験における投与局所の観察に替えても良い。

これらの非臨床安全性試験はGLP適用試験とする。実施された非臨床安全性試験の結果は、当該治験の実施を正当化するものでなければならない。

また、毒性試験とは別に、被験物質の薬理作用を適切な動物種を用いて明らかにし、ヒトで予想される薬理作用と薬効発現用量を推定しておかなければならない。また、放射性同位元素標識化合物を用いる場合は、放射線被曝のレベルとその安全性に関する評価を行っておく必要である。

注3-1：ICHでは現在、「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」の改訂作業を行っており、その結果に基づき、下記に示した内容は変更される可能性がある。

注3-2：拡大型単回投与毒性試験は、EUまたは米国の指針に示された“extended single dose

toxicity study”の様式でデザインしても良い。

注 3-3：単なる安全域の確立よりも、最小限の毒性発現用量の確立及びそれらの毒性の性質に関する情報のほうが有用であると考えられる。

注 3-4：Munro ら(1996)⁴⁾の解析に基づき、JECFA (WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)⁵⁾は食品用香料の摂取が 1.5 μ g/day(約 30ng/kg)以下であれば、一生摂取しても安全性の懸念は無いとした。マイクロドーズ臨床試験の投与量の上限は 100 μ g (約 2 μ g/kg)であるが、これは一生摂取した場合の暴露量(50年として、約 550 μ g/kg)と比較しても、100分の1以下である。この考え方を基礎に Muller らは(2006)⁶⁾に遺伝毒性を有する医薬品中不純物の限量について考察し、1月以下の暴露の場合の実質安全量とを約 120 μ g/dayとした。これに基づいて、ICH の Q3A の指針では一日摂取量が 0.2mg 以下の不純物では報告や構造決定ならびに安全性確認の必要性無しとしている⁷⁾。

4. 用量設定の方法

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用量は、毒性試験における NOAEL ならびに薬効を発現するための予測投与量の 1/100 を超えない用量と 100 μ g のいずれか小さいほうと定められる。

薬効を発現するための予測投与量の計算方法として、以下に代表的な 2つの方法を示す。

- 1) 経験的な方法：動物での薬効を発現する投与量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの薬効用量を推定する方法である(注 4-1)。
- 2) 薬物動態学的情報を用いる方法：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、血中濃度時間曲線下面積(AUC)を基準にする方法である(注 4-2)。

注 4-1：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⁸⁾に採用されている方法である。さらに、Exploratory IND Studies³⁾の薬理学的影響の研究においても、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、この方法は、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 にも採用されている。これらのことから、現在、体表面積換算による方法が薬効用量を推定する方法として一般に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、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 のデータを基にして予測が可能であれば、より精度の高い方法として、次の注 4-2 の方法が推奨される。

注 4-2：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 と同じ遊離型の AUC をヒトでも示すと予想される投与量を臨床推定用量とする。

5. 放射性標識体による被験者内部被曝の安全性保証

放射性標識体による被験者の内部被曝は、AMS の場合に用いる¹⁴Cについては、自然界に存在する放射能による被曝を超えない範囲のレベルで試験を実施しうることが知られており、WHO や ICRP の勧告⁹⁾に照らしても、規制の対象外の水準で実施可能である (注 5-1)。わが国の平成 17 年 6 月改正の「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律」(以下、「障防法」という)においても放射性同位元素としての定義 (¹⁴Cについては総量 10MBq かつ比放射能 10Bq/mg 以上) 以下の用量で実施可能である。しかし、より高い放射活性の原料から作成した場合や放射性同位元素使用施設として登録されている施設の場合は、障防法の適用を受けることに留意する必要がある。これ以上のレベルの放射性標識体を用いる場合は、障防法あるいは薬事法・医療法の規程に従って実施しなければならない。

PET の場合には、¹¹C その他のポジトロン核種を用いる。この場合、個別の治療計画について、被曝量の安全性を評価すべきである。

推定被曝量が高く、ヒトでの安全性が懸念される場合には、実験動物の内部被曝データからヒトにおける内部被曝量を推定し、そのような被曝のもたらしうるリスクの性質、リスクの発生率について評価する。

内部被曝量の推定、評価にあたっては、以下二つの側面から行う。

- 1) 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 (動物種・例数・投与量等) (注 5-2)
- 2) 実験動物の内部被曝データからヒト内部被曝線量推定 (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) (注 5-3)

注 5-1：米国核医学会の MIRD 委員会によって提唱されたミルド法によってポジトロン核種および¹⁴C の体内被曝線量を予測し評価する。一方、今までの研究から、高感度の定量分析装置である AMS を用いる場合には、ヒトに投与する R I 量も 500 n C i 以下 (18.5KBq) で十分目的を達するといえる。ICRP の体内動態モデルでは、作業者と公衆への¹⁴C 標識有機化合物による内部

被曝に対して、同一のモデル（体内の全組織に急速にかつ均一に分布し、半減期 40 日で消失）が提唱されている。ICRP は、1Bq の ^{14}C 標識有機化合物を経口摂取したときの実効線量 (Sv)、すなわち、線量係数 (Sv/Bq) として、作業員および公衆成人に対し $5.8\text{E}-10$ ($580\mu\text{Sv}/\text{MBq}$) という値を設定している¹⁰⁾。仮にすべての ^{14}C 標識医薬品候補品がこれに従うとして、(医薬品は体内に不均一に分布し、各臓器・組織から、半減期 4 日以内くらいで消失するが)、ヒトに 500nCi 投与した場合の線量係数は、 $10.7\mu\text{Sv}/18.5\text{KBq}$ (500 nCi) と計算される。これに 100 倍の安全係数をかけても、一般公衆の年間被曝線量限度の 1mSv と同じレベルである。このことから、 ^{14}C 標識有機化合物を 500 nCi 以下投与した場合の被曝線量は自然界から受ける年間被曝線量よりも遥かに低く、現実問題として健康影響は無いと考えられる。

注 5-2：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 ^{14}C 標識化合物について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するのが適切である。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を採用してもよい。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。

注 5-3：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、これに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の上限值を推定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既に行われている。今後、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ることも考えられるが、現時点ではヒト内部被曝量推定のための国際的に認められた方法の選択については、専門家が行うべきである。

6. 治験薬の品質および安全性の保証

6.1 基本的考え方

マイクロドーズ臨床試験においては、使用する薬剤はごく微量であり、非標識化合物については動物実験と臨床試験が同一ロットで実施されること、また、その後の臨床試験に直接つながるものではないことから、臨床開発で用いられる治験薬との一貫性を求める必要はない（注 6.1-1）。また、ポジトロン核種標識体は放射性半減期が極めて短いゆえに、 ^{14}C 標識体や非標識体とは合成の手法や装置が全く異なり、品質保証の裏付け方法も同一の視点では論じられず、現行の治験薬 GMP を画一的に適用することは困難であるし、適当ではない（注 6.1-2, 3）。このため、治験薬 GMP の運用は以下の考え方が基本となる。

- 放射性標識体を使用する場合には、非標識体（候補化合物）の品質保証をもって、治験薬の品質保証とする。ただし、多くの場合、放射性標識体の合成法は非標識体（候補化合物）の合成法と異なる（注 6.1-4）。それゆえ、放射性標識体の合成法を非放射性原料を用いて検討する際に、未知の不純物の有無や不純物プロファイルには注意を払い、非標識体と同等の高い品質を確保できることを確認する必要がある。なお、同一の方法で標識体を合成し、不純物に有意な放射活性が無いこと、ならびに標識体が適切な放射化学的純度を有していることを確認しておく必要がある。
- 安全性試験にて安全性が保証されたロット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求められる。この場合に、安全性の保証は非標識体（候補化合物）でのみ可能であり、 ^{14}C 標識体やポジトロン核種標識体そのものの安全性試験は行い難いことから、放射性標識体の安全性保証は非標識体の安全性保証に委ねることとなる。
- 放射性標識体を使用する場合も使用しない場合も、試験の目的に見合った治験薬の品質保証を、1回きりの製造・1回きりの試験における安定性・安全性を保証しうるベリフィケーション（適正確認）（注 6.1-5）として行うことができる。
- それぞれの施設において実施する試験の種類に応じた標準的な業務に関する手順書を作成し、製造責任体制、記録の作成・保管体制を明確にする。
- いずれの場合にも、被験者に投与される最終製剤の品質保証によって安全性を確保する。
- 試験終了後には、製造物を適切に廃棄し、必要に応じて保管する。特に法令上の放射性物質を取り扱う場合には法令に従った廃棄が必要である。

上に示した基本的考え方の多くの部分は、マイクロドーズ臨床試験以外の早期探索的臨床試験、場合によっては従来の第 I 相試験においても適用しうるものである。

注 6.1-1 : 治験の段階に応じた品質保証が可能となるように治験薬 GMP の基準の改定を行っている。

注 6.1-2 : FDA では 2004 年に GMP について” risk-based approach” とするコンセプトを報告書にまとめ¹¹⁾、リスクの高低に応じた厳格さを求める考え方を 21 世紀のあり方として提示し、現在の ICH の品質部門の議論の基盤としている。また、2006 年にはガイダンス案¹²⁾では第 I 相段階の GMP の柔軟な対応のあり方を具体的に示したが、異論も提示され最終化されないままになっている。EU の 2005 年のガイドライン¹³⁾では、臨床試験中には GMP 基準の全てが適用されるものではなく、開発段階に応じた管理が求められ、製造方法に関する知識が増大するのに応じて製造・検査方法も柔軟なものであるべきとしている。

注 6.1-3 : 米国 FDA は、PET 用放射性医薬品の cGMP ガイダンス案¹⁴⁾を 2005 年に公表している。

注 6.1-4 : ポジトロン核種標識体の自動合成装置を使用する場合、非標識体と同一の合成法・製造工程で実施することは極めて困難である。出発物質である CO₂や CH₄が極めて微量で、全体が閉鎖系になっていることが多いため、これらを用いて同一条件で非標識化合物を GMP で一般的な被験物質に求められているようなバリデーションを行うことはほとんど不可能である。

注 6.1-5 : 改正を検討している治験薬 GMP においては、「ベリフィケーション」は、「バリデーション」との対比で明確化すべき概念であるとされている。

GMP 規制における「バリデーション」とは、製造設備、人員、ロットが変わっても、常に同じ品質の製造物が一定の収率で安定して得られるようにするための施策であり、これによって、ロット間で、そして初期から後期への開発段階を通して、同じ品質のものが常に得られることが保証される。事前（製造前の製造法構築）の検証と事後の検証（実際にできた製品の品質確認）からなる仕組みである。

事前の検証とは、設定された製造法でどのような品質の製品が得られるか確認し、安定した品質で目的物が得られるためのキーポイントを明確にすることである。加えて、ロットを通じて正しく品質を確認できる分析法確立も必要となる。

事後の検証とは、製造した製品が設定どおりの品質であることを確認すること、言い換えれば、使用目的に合った品質であることを確認することである。分析方法も、妥当と考えられるものであればよく、ロットを通じての整合性をもって品質を保証するほどの能力が無くともよい。

「ベリフィケーション（適正確認）」とは、当該治験薬に期待される品質が得られたことを手順書、計画書、記録、報告書等から確認することをいう。通常、限定された状況、限定されたロットに対して、その妥当性や適切性の評価確認のために行う。

6.2 測定方法ごとの留意点

マイクロドーズ臨床試験における測定方法の違いに応じて、品質保証体制が最終製剤に影響しうる度合いも異なる。測定方法ごとに、以下のような点に留意する。

- LC/MS/MS で測定する場合、非標識体を微量、被験者に投与する。投与される非標識体は、試験の目的に見合った品質保証を行う。
- AMS で測定する場合に用いる放射性同位元素は ^{14}C である。通常、 ^{14}C の投与量は、 10^{-18}g 以下と非常に微量であり、標識体としての ^{14}C （標識体原薬）を非標識体で希釈し投与する。このため、標識体原薬に治験薬 GMP を現行通り適用することは不可能であり、またその必要もない。従って、標識体原薬については、試験の目的に見合った品質保証をベリフィケーションとしてのみ行う。また静脈内投与の場合、非標識体と ^{14}C 標識体原薬の混合プロセスは製剤化工程と同様に、細菌等の混入等を回避する品質保証が必要である。
- PET で測定する場合に用いる放射性同位元素は、 ^{11}C 、 ^{18}F 、その他のポジトロン（陽電子）放出核種である。ポジトロン核種標識前駆体の品質保証は純度の確認により実施し、最終製剤の品質保証のために下記の事項を実施する。
 - 1) 確立した合成法・製造工程で最終製剤について3ロット試験を実施し、その純度と不純物を確認する。
 - 2) CH_3I のような非標識中間体を用いて目的化合物を合成し、NMR や MS を用いてそれが目的化合物であることを確認する。
 - 3) LC や LC/MS 等を用いて保持時間が標識化合物のそれと一致することを確認する。

なお、短半減期であるため、最終製剤で実施できる品質検査の項目や内容は限定されるが、製剤の安全性を確保するためには、特に以下の点に留意する。

- 1) 可能な限りヒト投与前の品質検査を実施する。
- 2) エンドトキシン等の不純物の混入が無いようにする。
- 3) 細菌試験などの生物学的検査は、当該ロットでの品質試験を必ずしも要求しない。ただし、この場合、事前に、実際に製造するのと同じ方法で製造を行い、得られた製品の品質に問題がないことを製造後に確認し、その後に行われる実製造に問題が無いことを確認する必要がある（ベリフィケーションにより事前に製造法の適正を保証する必要がある）。事前の検証で十分なベリフィケーションを行う。
- 4) 最終製剤に混入する可能性のある試薬や分離精製法など、重要な製法変更を行った場合には、再度安全性に関する試験を実施する。
- 5) 自動合成装置の製造ラインを閉鎖系にするなど、製剤化の際の無菌保証が保てる機構および操作法とする。（注 6.2-1）。

注 6.2-1：保険診療で用いられている PET 製剤である FDG の品質保証にあたっては、日本核医学会や日本アイソトープ協会が定めた基準^{15,16)}、がある。これより以前に作成され、現在も研究用に使われている基準¹⁷⁾もある。これらはいずれも成熟薬剤に関する努力目標で、全く新規の

薬剤に関しては様々に条件が異なる場合もあるので、一般化して義務化することには慎重であるべきと考えられる。

6.3 治験薬の提供

マイクロドーズ臨床試験において放射性標識体を用いる際には、標識体の製造を外部の非営利研究施設や事業者に行わせ、実施医療機関への交付を行わせなければならない場合と標識体の製造を実施医療機関において行わせる場合とがある。このような場合には、次のような考え方・手続きに従って治験薬等の交付を行う。なお、この場合における放射性同位元素取扱いに関する考え方は「7. 放射性同位元素の授受・運搬・受け入れ・払い出し・保管・廃棄」に従う。

- 外部の非営利研究施設や事業者に委託して標識体の製造を行わせ、それらに試験実施医療機関への交付を行わせる場合には、治験依頼者と委託先の非営利研究施設や事業者との間の契約において、委託先の非営利研究施設・事業者による製造及び交付と関連する治験の信頼性保証に関わる問題に関する責任の範囲を明示する。
- 治験依頼者が、被験者に投与される最終製剤よりも前の段階の原薬を実施医療機関に交付し、実施医療機関内で最終製剤が製造されて被験者に投与される場合には、治験依頼者は、実施医療機関内における品質保証体制が本ガイダンスに照らして十分であることを確認する。

7. 放射性同位元素の授受・運搬・受け入れ・払い出し・保管・廃棄

7.1 適用法令

マイクロドーズ臨床試験では放射性同位元素で標識した化合物が利用されることが多い。一定の量と濃度以上の放射性同位元素は、障防法により取り扱いが規制され、使用許可を受けた施設において放射線取扱主任者の監督のもとに他施設からの受け入れ、使用、保管および廃棄が義務付けられている。一方、マイクロドーズ臨床試験で取り扱う放射性同位元素の場合は、短半減期のために急速に放射能が減衰してしまう場合や取り扱う放射エネルギーが極めて微量であることが多く、障防法上の取扱いについては、その種類や放射線量に応じた適切な対応が求められる。

7.2 AMS 用核種（主として ^{14}C ）

AMS 測定の主たる対象となる ^{14}C は長半減期核種であり（半減期：5730 年）、長期間の