

て述べる。

(1) 実施体制及び審査体制

マイクロドーズ臨床試験を立案・計画する治験依頼者は、本ガイダンスに基づき、個々のマイクロドーズ臨床試験に特有の留意点に十分配慮しつつ、治験実施計画書を作成する必要がある。治験依頼者は、適切な実施医療機関及び治験責任医師の選択を含め、マイクロドーズ臨床試験を円滑かつ安全に実施するための試験実施体制を構築しなければならない。また、治験審査委員会は、科学的・倫理的観点から十分な審議を行うとともに、試験実施又は継続の可否等についての的確に判断する必要がある。そのためには、治験審査委員会においては、内部被ばくに関すること、用量設定に関すること、測定機器に関すること、その他のマイクロドーズ臨床試験に特有の事項についても十分な検討がなされる必要があり、必要に応じ以下の方策を採るべきである。

- ① 個別医療機関毎の治験審査委員会に専門家の出席を求め、意見を聴取する（GCP省令第28条）。
- ② 外部の治験審査委員会を活用し、マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な調査審議を一元的に当該治験審査委員会で行う又は個別医療機関毎の治験審査委員会より外部治験審査委員会に特定の専門的事項の一部又は全ての調査審議を依頼する（GCP省令第30条）。

(2) 被験者の選定および適格基準

被験者の選定および適格基準の設定については、通常の治験と同様に明確な規定を設けるべきである。その考え方としては、試験実施により得られるベネフィットと当該被験者のリスクとを比較考量することを基本と考えるべきである。また、他の治験との重複参加を避ける、適切な休薬期間が置く等の基準を設ける必要がある。

妊娠可能な女性、妊婦、小児、特定の患者などの集団に対してマイクロドーズ臨床試験を実施することはより慎重を期すべきであり、実施する場合には、少なくともこれらの集団に対して試験を実施することの妥当性について、その理由とともにプロトコールに明示するなどの措置を講じることが考えられる（注6-1）。

注6-1：これまで述べてきたとおり、被験者に対する被験物質そのものの影響及び内部被ばくの影響の双方について十分に検討する必要がある。また、本文に記載する妊娠可能な女性等の特定集団に対するマイクロドーズ臨床試験の実施が必要となるケースとしては、当該集団に関し、薬物動

態を知ることが必要である場合、卵巣、精巣、眼球若しくは疾患をもつ臓器などへの薬物分布をみる必要がある場合などが想定されるが、これら集団に対しては、例えば、集団の特性に応じ、安全係数を大きくとる、前提とする非臨床試験の項目を追加する、臨床試験実施前・後の検査項目を吟味し必要に応じ追加する、妊娠検査・避妊等の管理体制を厳格にする等の措置を必要に応じ講じるべきである。また、当該集団に対する内部被ばくの影響については、必要に応じ海外の状況についても参考にすべきである。このような検討結果等については、治験審査委員会で十分に審議すべきである。

(3) 被験者への説明と同意

被験者への説明と同意についてはG C P省令及び関連通知等に必要事項が定められているが、マイクロドーズ臨床試験においては、特に以下の点についてわかりやすい言葉で説明するよう、留意すべきである。

- ① 試験の目的を明確に説明すること（例えば、複数の被験物質を投与して薬物動態等のデータを取得することにより治験第Ⅰ相試験実施の判断に資することを目的とする場合、その説明としては、「薬物動態のデータ収集」とどまらず、「治験第Ⅰ相試験実施の判断に資すること」についても明確に説明すること）。
- ② マイクロドーズ臨床試験の特徴として、被験物質の投与量は極めて微量であり、そのため、事前に得られている動物実験等の非臨床試験データは治験第Ⅰ相試験の場合に比べ限定的である旨説明すること。
- ③ 放射性標識体を投与する場合、放射性物質による内部暴露について説明すること。（例えば、ア、日常生活レベルを超えない、イ、健康診断や日常的に受ける検査と同等またはそれ以下、ウ、これを僅かに超える程度など、具体的に説明すること。）
- ④ マイクロドーズ臨床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について説明すること。

(4) 行政機関への届出等

マイクロドーズ臨床試験の実施等に当たっては、薬事法に基づき、行政に対する届出が必要である。また、治験薬に係る副作用等の報告も必要である。その詳細は薬事法、G C P省令等の関係する規定を参照されたい。

① 治験計画の届出

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり、治験依頼者は治験計画届書を医薬品医療機器総合機構に提出する必要がある（薬事法第80条

の2第2項、同施行規則第269条)。また、治験計画を変更する場合には治験計画変更届書を提出する(薬事法施行規則第270条)。

② 治験の中止・終了の届出

マイクロドーズ臨床試験の中止又は終了に当たっては、治験中止届書・治験終了届書を提出する必要がある(薬事法施行規則第270条)。

③ 副作用等の報告

マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり、治験依頼者等が被験物質にかかる副作用等について知ったときは、定められた期間内に厚生労働大臣へ報告する必要がある(薬事法施行規則第273条)。

7. 引用文献

- 1) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知； 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。
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Munro et al, Correlation of structural class with no-observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. Food and Chemical Toxicol. 34, 829-867, 1996.
- 5) JECFA, WHO Technical Report Series 868, 49th report of the Joint FAO/WHO expert Committee on Food Additives)
- 6) Muller et al, A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. Reg. Toxicol. Pharmacol. 44, 198-211, 2006.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知；「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」の一部改訂について(薬食審発第1204001号 平成18年12月4日)
- 8) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry, Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 21 July 2005.

- 9) ICRP Publication 68. Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers : Replacement of ICRP Publication 61. *Annals of the ICRP*1994 ; 24(4) : 1-83.
(日本アイソトープ協会, ICRP 翻訳検討委員会, 訳. ICRP Publication 68. 作業者による放射性核種の摂取についての線量係数. 丸善 1996)
- 10) 武田 洋. ^{14}C 標識化合物による内部被ばく. 第 18 回日本薬物動態学会年会・講演要旨集. pp. 156-157, 2003.
- 11) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Pharmaceutical CGMPs for 21st century-A risk-based approach: Final report. September 2004.
- 12) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for industry: INDs-Approaches to complying with CGMP during phase 1. (Draft Guidance) Jan 2006
- 13) European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. EU guidelines to good manufacturing practice, Medicinal products for human and veterinary use Part II, Basic requirements for active substances used as starting materials. October 2005.
- 14) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance: PET drug products - Current good manufacturing practice (CGMP). Draft Guidance. September 2005.
- 15) 日本核医学会. 院内製造された FDG を用いて PET 検査を行うためのガイドライン. 核医学 2001 ; 38 : 131-37.
- 16) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会. サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認めた放射性薬剤の基準 (2001 年改定版) . *RADIOISOTOPES* 2001 ; 50(5) : 190-204.
- 17) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会. サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針. *RADIOISOTOPES* 1999 ; 48(12) : i-xxvi.

《参考》マイクロドーズ臨床試験における放射性同位元素の取り扱い

マイクロドーズ臨床試験では放射性同位元素を使用することが多い。放射性標識体やこれらを含む被験物質の調製等治験薬の製造及び同臨床試験の実施に際しては、薬事法のほか、「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（昭和32年法律第167号、以下「障防法」という。）」及び「医療法（昭和23年法律第205号）」が主に関連することから、参考として、これら法律による規制を概説する。なお、本稿はごく概括的な内容であり、このほかにも労働安全衛生法等により所要の規制がなされており、これらにも留意する必要がある。したがって、マイクロドーズ臨床試験を実際に行うにあたっては、必要に応じて関係する規制当局に相談するなど、関連する法令等を十分に理解のうえ準備・実施することが必要である。

1. 障防法、医療法の規制の概要

- ・ 障防法においては、一定の数量と濃度を超える放射性同位元素の取り扱いが規制されている。同法によれば、放射性同位元素の使用（放射性同位元素の製造、詰替え等）をしようとする者は、文部科学大臣の許可（使用許可）を受け、放射線取扱主任者の監督のもとに、放射性同位元素の使用の他、保管、廃棄、他の許可使用者等からの譲り受け、譲り渡し、記録の作成、保存等を行うことなどが義務付けられている。また、業として放射性同位元素を販売する場合には、文部科学大臣への届出が必要である。
- ・ 放射性同位元素を含む治験薬を製造する者は、その取扱う放射性同位元素が障防法に基づく下限数量及び一定の濃度を超える場合、同法に基づく許可を取得する必要がある。また、製造した治験薬を病院又は診療所（以下「病院等」という）や治験依頼者に引き渡す場合には、販売業の届出が必要である。
- ・ 薬事法上の治験に該当するマイクロドーズ臨床試験は、医療法で規定する病院等において実施されるが、病院等でのこれら放射性同位元素の取扱いは、障防法ではなく医療法により規制される（医療法による規制については、障防法の場合と同様、一定の数量と濃度を超える放射性同位元素の取り扱いが規制の対象とされる。具体的には、都道府県知事への届出、使用場所の制限、使用、貯蔵、廃棄等の施設に関する構造設備基準などが規定されている。なお、二種類以上の異なった放射性同位元素を取り扱う場合、個々の数量及び濃度が一定の数量及び濃度を超えるかどうか勘案する必要があるほか、それぞれの放射性同位元素の数量の

下限数量に対する割合の和が1を超える場合、障防法又は医療法に基づく許可又は届出を必要とする。)。

以下、マイクロドーズ臨床試験で多く使用が想定される核種に応じ、具体的な取り扱い等について説明する。

2. AMS用核種（主として¹⁴C）

- ・ この場合に主に使用される¹⁴Cは長半減期核種であり（半減期:5730年）、長期間の保管によっても実質上放射能は減衰しない。前述のように、障防法や医療法において放射性同位元素として規制の対象となるかどうかについては、放射性同位元素の数量及び濃度によって決まるが、例えばマイクロドーズ臨床試験に使用される非密封の¹⁴Cとしては、通常、一酸化物又は二酸化物以外のものとして、その総量が10MBq以上かつ10Bq/mg以上の場合に障防法上の放射性同位元素として規制される。したがって、総量が障防法で規定する下限数量10MBq又は濃度10Bq/mgのいずれかが下回る場合、別途、障防法に基づく使用の許可を受けている者を除き、規制の対象外となる。
- ・ 本文でも記載のとおり、AMSで測定する場合の¹⁴Cについては、ほぼ例外なく障防法又は医療法の規制対象を下回る数量又は濃度で十分実施可能である。したがって、治験薬の製造を行う施設は別として、本臨床試験を実施する病院等及びAMS測定施設については、その数量及び濃度のいずれかが規定以下であることを確認する必要がある。
- ・ 実際には、マイクロドーズ臨床試験に際し、障防法に基づく許可取得者の施設において¹⁴C標識化合物を合成しこれを含む治験薬の製造が行われ、治験依頼者を經由して治験実施施設である病院等に交付され、被験者に投与された後、血液等の検体がAMS測定施設に移送されることが一般に想定される。この場合の取り扱いとしては、次のように行うことが可能である。

(1) ¹⁴Cを含む治験薬の製造、運搬等

¹⁴Cを含む治験薬の製造については、一般に、治験依頼者や治験実施施設（病院等）とは別の、障防法に基づく許可取得者に委託されることが多いと考えられ、当該許可施設においては、障防法に基づく¹⁴Cの管理が行われる。当該施設で製造された¹⁴Cを含む治験薬の治験依頼者への引き渡しについては、当該治験薬に含まれる放射性同位元素が障防法に規定する数量又は濃度を超えない場合であっても、放射性同位元素の流通状況についてより確実に把握する観点から、当該許可取得者に対し、

障防法に基づく販売業の届出を行うよう指導がなされている（注1）。

（2）治験依頼者から病院等への交付

放射性同位元素を含む治験薬を治験依頼者が病院等へ交付することについては、当該治験依頼者が既に障防法に基づく許可を有する場合、その取扱う治験薬が障防法に規定する数量又は濃度を超えない場合であっても、当該許可取得者は障防法に基づく販売業の届出を行うよう指導がなされている。一方、当該治験依頼者が障防法に基づく許可を有しない場合、その取扱う治験薬が障防法に規定する数量又は濃度を超えない限り、病院等への交付に際して、障防法に基づく販売業の届出を行う必要はない。

（3）病院等での扱い

治験依頼者から ^{14}C を含む治験薬の交付を受けた病院等においては、当該病院等内で取扱う全ての ^{14}C の数量及び濃度が常に障防法に規定する値を超えないよう管理する必要がある。一時的であっても数量及び濃度が規定値を超えると、当該病院等は医療法の規制対象となる。なお、規定する数量及び濃度を超えない限り、使用後の廃棄物については通常の医療廃棄物と同様に廃棄することが可能である（注2）。

（4）病院等からAMS測定施設への移送

病院等からAMS測定施設への検体移送については、規定する数量及び濃度を超えない限り、その移送について障防法又は医療法の規制対象とはならない。なお、AMS測定施設においては、当該施設内で取扱う全ての ^{14}C の数量及び濃度が常に障防法に規定する値を超えないよう管理する必要がある。

注1：「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の一部を改正する法律及び関係法令の施行について（平成17年6月文部科学省学術政策局原子力安全課放射線規制室事務連絡）」の別添1「放射線障害防止法及び関係政省令等の改正の内容」p22に以下のQAが掲載されている。

Q 許可使用者から許可使用者以外の者に下限数量以下の非密封線源を譲渡できるのか。

A 1. 放射性同位元素の流通について、より確実に把握する観点から、販売業の届出を行った上での譲渡をお願いすることとしています。

2. 特に、譲渡を継続して行う場合、（無償譲渡であっても）販売業

の届出が必要です。譲渡を継続して行う行為は、通常、使用の目的の範囲外であり、「使用」としてはなじみにくいものです。このような行為は、販売業の届出のうえ、行うことが適切と考えます。

注2：放射性同位元素の数量及び濃度が障防法に規定する値を超えなければ、障防法に従って廃棄する必要はない。なお、廃棄しようとするものが感染性廃棄物など「廃棄物の処理及び清掃に関する法律（昭和45年法律第137号）」に定める産業廃棄物に該当する場合、当該規制に従う必要があることは、通常の医療廃棄物と同様である。

3. PET用核種

この場合に使用される放射性同位元素については、以下の観点から管理を行う必要がある。

(1) PETに用いるポジトロン放出核種は半減期が極めて短い核種 (^{11}C : 20分、 ^{18}F : 110分、 ^{13}N : 10分、 ^{15}O : 2分) であることから、多くの場合、①サイクロトロンを用いたポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射性標識体の合成、③これを含む治験薬の製造、④治験薬の被験者への投与、の一連の行為が病院等内において行われることが想定される。

このうち、①サイクロトロンを用いたポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射性標識体の合成及び③これを含む治験薬の製造については、治験依頼者から当該病院等に委託して行われるものである。これらの工程における放射性同位元素の管理については、病院等の中で行われたとしても医療法ではなく障防法に基づき行われるものであり、当該病院等は障防法に基づく許可を取得しなければならない。

また、当該治験薬はその製造後、④治験薬の被験者への投与のために、電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室内に搬入されるが、当該室内の搬入以降の取り扱いについては医療法により規制される（注3、注4）。

なお、PET用の治験薬を廃棄する場合には、その半減期が極めて短いことから、一定期間、病院等内で保管して放射能の減衰を行い、医療廃棄物として取扱うことが可能である。

(2) ①サイクロトロンによるポジトロン放出核種の製造、②同核種による放射線標識体の合成及び③これを含む治験薬の製造について、これ

らが病院等内ではなく別の施設で行い、④治験薬の被験者への投与が病院等内で行われる場合（例えば、両施設が放射性同位元素の半減期の観点から時間的に近接する場合）、前者は障防法に基づく許可を取得した施設である必要がある。多くの場合、治験依頼者からの委託に基づき、当該施設は①②③の製造等を行うが、当該施設は、障防法に基づく販売業の届出を行った上で、当該治験薬を病院等へ交付することが可能である。また、この場合の病院等については、医療法により放射性同位元素の管理が行われる必要があり、当該病院等は当該治験薬を入手した後、（１）と同様、医療法に基づき対応する必要がある。

注３：「医療機関において調剤される PET 検査薬等の取り扱いについて（平成 17 年 9 月 28 日 文部科学省科学技術政策局長・学術政策局原子力安全課長、厚生労働省医政局指導課長通知」参照のこと。

注４：病院等内で①②③の工程を行う施設は、障防法の使用許可取得を必要とするが、製造した治験薬を同病院等内の陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室内に搬入する場合には、障防法の販売業に係る届出は不要である。

（了）

添付資料 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

探索的臨床試験実施に関わる指針（草案）作成委員会

2008年3月

本報告書は、形式上の修正と内容の微調整を加えた上、「臨床評価」誌第35巻3号（2008年5月刊行予定）に掲載する予定である。

本報告書について

本報告書は、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)」主任研究者・大野泰雄氏の委託を受けて、有限責任中間法人医薬品開発支援機構 (APDD) が実施した業務「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)」の成果物として作成したものである。

本報告書は、APDD 理事の一人である杉山雄一が主宰する「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」における学術活動の成果を引き継ぎ、同法人に設置した「探索的臨床試験実施に関わる指針 (草案) 作成委員会」(構成員次頁) が検討しとりまとめたものである。同委員会は、上記厚生労働科学研究の平成 18 年度事業において、今回同様に APDD が主任研究者より受託した事業「探索的臨床試験実施に関わる指針 (草案) 作成：マイクロドーズ臨床試験を中心に」を遂行する際に初めて設置され、平成 19 年度にも委託を受けた際に、引き続き検討を継続した。平成 18 年度の委員の一部は平成 19 年度においては委員としてではなく種々の形で協力をいただいたため、次頁に「協力」として氏名を記した。

平成 18 年度には、「早期探索的臨床試験の実施に関するガイドンス」(案) として 2007 年 3 月に成果物を納品し、同じ内容を学術論文として学術誌に公表した¹。これは、早期探索臨床試験の中でも、「マイクロドーズ臨床試験」のみに焦点を絞ったものであった。この草案を上記厚生労働科学研究において参照し、研究班としての報告がまとめられ、これを受けて、厚生労働省では 2007 年 12 月 25 日、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドンス (案)」を公表、28 日より 2008 年 2 月 8 日までを意見募集期間とした。

本報告書は、この厚生労働省によるガイドンス案を踏まえ、「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ガイドンスが作成される場合に、「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドンス (案)」に対して追加されるべき事項、修正されるべき事項、についてとりまとめたものである。このうち冒頭序論は、マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索臨床試験に関するガイドンスとして公示される場合に含まれるべき記述として、前年度報告書の内容を、一部修正し、ほぼ同じ構成で、再掲している。

有限責任中間法人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
委員長 杉山 雄一

¹杉山雄一, 馬屋原宏, 池田敏彦, 矢野恒夫, 伊藤勝彦, 須原哲也, 栗原千絵子, 海野隆, 佐神文郎, 大塚峯三, 加藤基浩, 辻 彰, 三浦慎一, 井上登美夫, 川上浩司, 残華淳彦, 檜山行雄, 鈴木和年, 谷内一彦, 戸塚善三郎, 西村伸太郎, 渡辺恭良, 景山茂, 熊谷雄治, 藤原博明, 渡邊裕司. マイクロドーズ臨床試験の実施基盤・第 3 報: 早期探索的臨床試験の実施に関するガイドンス (案). 臨床評価 2007 ; 34(3) : 571-94.

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

委員長 杉山 雄一 副委員長 栗原千絵子

委員（○印は各分科会長。分科会長以外は五十音順。）

【非臨床分科会】

- 馬屋原 宏（(株)国際医薬品臨床開発研究所）
- 海野 隆（安全性評価研究会）

【動態分科会】

- 杉山 雄一（東京大学大学院薬学系研究科）
- 池田 敏彦（医薬品開発支援機構）
- 加藤 基浩（中外製薬株式会社）

【放射性同位元素・被曝分科会】

- 池田 敏彦（医薬品開発支援機構）
- 大塚 峯三（日本薬物動態学会）
- 栗原 千絵子（(独)放射線医学総合研究所）
- 須原 哲也（(独)放射線医学総合研究所）

【品質・CMC分科会】

- 矢野 恒夫（(独)理化学研究所）
- 伊藤 勝彦（(財)先端医療振興財団）
- 残華 淳彦（武田薬品工業株式会社）
- 檜山 行雄（国立医薬品食品衛生研究所）

【分析・測定分科会（PET、LC/MS/MS）】

- 須原 哲也（(独)放射線医学総合研究所）
- 戸塚 善三郎（JCL バイオアッセイ）
- 西村 伸太郎（アステラス製薬株式会社）
- 渡辺 恭良（(独)理化学研究所）

【臨床・倫理分科会】

- 栗原 千絵子（(独)放射線医学総合研究所）
- 熊谷 雄治（北里大学東病院治験管理センター）
- 藤原 博明（富士クリニカルサポート）

協力（五十音順）

- 井上 登美夫（横浜市立大学医学部）
- 景山 茂（東京慈恵会医科大学）
- 川上 浩司（京都大学大学院医学研究科）
- 佐神 文郎（エーザイ株式会社）
- 鈴木 和年（(独)放射線医学総合研究所）
- 谷内 一彦（東北大学大学院医学研究科）
- 辻 彰（金沢大学大学院自然科学研究科）
- 三浦 慎一（第一三共株式会社）
- 渡邊 裕司（浜松医科大学）

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」²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Ⅰ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^{3,4}。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

² 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。

³ 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 paper² 及び米国 FDA における 2006 年 1 月の Exploratory-IND ガイダンスの公表³ 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⁵。

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。

⁴ 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）⁶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

⁶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⁷。

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¹⁰。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

⁷ 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）、絞り込ま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。