

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。

- 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ある。

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)⁸
- 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、

⁸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（NOAEL）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、NOAEL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（NOAEL）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NOAEL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、NOAELから初回投与量、最高投与量を規定しているが、NOAEL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、NOAEL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NOAEL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NOAEL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NOAELは反復投与毒性試験のNOAEL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⁹。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¹⁰。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)、

⁹ 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.

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: 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¹¹。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。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_{max} 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

¹¹ 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倍まで上げてても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、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¹²。

5. 治験薬¹³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

¹² 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型には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。

¹³ 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。

GMP¹⁴ならびにそのQ&Aに準拠することが求められる。

¹⁴C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

¹⁴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¹⁵、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-HT₂ 受容体拮抗剤と 5-HT₂ 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

¹⁵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¹⁶。

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¹⁷。

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、タンパク質製剤の場合の「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

¹⁶ 第Ⅰ相試験以降についても検討する必要がある。

¹⁷ 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ので、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。

(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、EMA 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。

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、従来の第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、従来の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。

Guidance for Industry

Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**July 2005
Pharmacology and Toxicology**

Guidance for Industry

Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers

Additional copies are available from:

*Office of Training and Communications
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573*

<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**July 2005
Pharmacology and Toxicology**

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION.....	1
II.	BACKGROUND	2
III.	OVERVIEW OF THE ALGORITHM.....	3
IV.	STEP 1: NO OBSERVED ADVERSE EFFECT LEVEL DETERMINATION.....	5
V.	STEP 2: HUMAN EQUIVALENT DOSE CALCULATION.....	6
A.	Conversion Based on Body Surface Area	6
B.	Basis for Using mg/kg Conversions	7
C.	Other Exceptions to mg/m ² Scaling Between Species	8
VI.	STEP 3: MOST APPROPRIATE SPECIES SELECTION.....	9
VII.	STEP 4: APPLICATION OF SAFETY FACTOR.....	9
A.	Increasing the Safety Factor	10
B.	Decreasing the Safety Factor	11
VIII.	STEP 5: CONSIDERATION OF THE PHARMACOLOGICALLY ACTIVE DOSE.....	12
IX.	SUMMARY	12
	REFERENCES.....	13
	GLOSSARY.....	15
	APPENDIX A:.....	16
	Analysis of Allometric Exponent on HED Calculations.....	16
	APPENDIX B:.....	18
	Analysis of Body Weight Effects on HED Calculations	18
	APPENDIX C:.....	24
	Derivation of the Interspecies Scaling Factor $(W_a/W_h)^{(1-b)}$	24
	APPENDIX D:.....	25
	Examples of Calculations for Converting Animal Doses to Human Equivalent Doses.....	25
	APPENDIX E:.....	27
	Selection of Maximum Recommended Starting Dose for Drugs Administered Systemically to Normal Volunteers	27

Contains Nonbinding Recommendations

Guidance for Industry¹
**Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical
Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers**

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

I. INTRODUCTION

This guidance outlines a process (algorithm) and vocabulary for deriving the maximum recommended starting dose (MRSD) for *first-in-human* clinical trials of new molecular entities in adult healthy volunteers, and recommends a standardized process by which the MRSD can be selected. The purpose of this process is to ensure the safety of the human volunteers.

The goals of this guidance are to: (1) establish a consistent terminology for discussing the starting dose; (2) provide common conversion factors for deriving a human equivalent dose (HED); and (3) delineate a strategy for selecting the MRSD for adult healthy volunteers, regardless of the projected clinical use. This process is depicted in a flow chart that presents the decisions and calculations used to generate the MRSD from animal data (see Appendix E).

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

¹ This guidance has been prepared by the Office of New Drugs in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the Food and Drug Administration.

Contains Nonbinding Recommendations

II. BACKGROUND

The process identified in this guidance pertains to determining the MRSD for adult healthy subjects when beginning a clinical investigation of any new drug or biological therapeutic that has been studied in animals. This guidance is not pertinent to endogenous hormones and proteins (e.g., recombinant clotting factors) used at physiologic concentrations or prophylactic vaccines. The process outlined in this guidance pertains primarily to drug products for which systemic exposure is intended; it does not address dose escalation or maximum allowable doses in clinical trials.

Although the process outlined in this guidance uses administered doses, observed toxicities, and an algorithmic approach to calculate the MRSD, an alternative approach could be proposed that places primary emphasis on animal pharmacokinetics and modeling rather than dose (Mahmood et al. 2003; Reigner and Blesch 2002). In a limited number of cases, animal pharmacokinetic data can be useful in determining initial clinical doses.² However, in the majority of investigational new drug applications (INDs), animal data are not available in sufficient detail to construct a scientifically valid, pharmacokinetic model whose aim is to accurately project an MRSD.

Toxicity should be avoided at the initial clinical dose. However, doses should be chosen that allow reasonably rapid attainment of the phase 1 trial objectives (e.g., assessment of the therapeutic's tolerability, pharmacodynamic or pharmacokinetic profile). All of the relevant preclinical data, including information on the pharmacologically active dose, the full toxicologic profile of the compound, and the pharmacokinetics (absorption, distribution, metabolism, and excretion) of the therapeutic, should be considered when determining the MRSD. Starting with doses lower than the MRSD is always an option and can be particularly appropriate to meet some clinical trial objectives.

² If the parent drug is measured in the plasma at multiple times and is within the range of toxic exposures for two or more animal species, it may be possible to develop a pharmacokinetic model predicting human doses and concentrations and to draw inferences about safe human plasma levels in the absence of prior human data. Although quantitative modeling for this purpose may be straightforward, the following points suggest this approach can present a number of difficulties when estimating a safe starting dose. Generally, at the time of IND initiation, there are a number of unknowns regarding animal toxicity and comparability of human and animal pharmacokinetics and metabolism: (1) human bioavailability and metabolism may differ significantly from that of animals; (2) mechanisms of toxicity may not be known (e.g., toxic accumulation in a peripheral compartment); and/or (3) toxicity may be due to an unidentified metabolite, not the parent drug. Therefore, relying on pharmacokinetic models (based on the parent drug in plasma) to gauge starting doses would require multiple untested assumptions. Modeling can be used with greatest validity to estimate human starting doses in special cases where few underlying assumptions would be necessary. Such cases are exemplified by large molecular weight proteins (e.g., humanized monoclonal antibodies) that are intravenously administered, are removed from circulation by endocytosis rather than metabolism, have immediate and detectable effects on blood cells, and have a volume of distribution limited to the plasma volume. In these cases, allometric, pharmacokinetic, and pharmacodynamic models have been useful in identifying the human mg/kg dose that would be predicted to correlate with safe drug plasma levels in nonhuman primates. Even in these cases, uncertainties (such as differences between human and animal receptor sensitivity or density) have been shown to affect human pharmacologic or toxicologic outcomes, and the use of safety factors as described in this guidance is still warranted.

Contains Nonbinding Recommendations

The remainder of this guidance focuses on the recommended algorithmic process for starting dose extrapolation from animals to humans based on administered doses, since this method will likely be useful for the majority of INDs seeking to investigate new drugs in healthy volunteers. Some classes of drugs (e.g., many cytotoxic or biological agents) are commonly introduced into initial clinical trials in patient volunteers rather than healthy volunteers. Typically, patients are used instead of healthy volunteers when a drug is suspected or known to be unavoidably toxic. This guidance does not address starting doses in patients. However, many principles and some approaches recommended here may be applicable to designing such trials.

III. OVERVIEW OF THE ALGORITHM

The recommended process for selecting the MRSD is presented in Appendix E and described in this section. The major elements (i.e., the determination of the no observed adverse effect levels (NOAELs) in the tested animal species, conversion of NOAELs to HED, selection of the most appropriate animal species, and application of a safety factor) are all discussed in greater detail in subsequent sections. Situations are also discussed in which the algorithm should be modified. The algorithm is intended to be used for systemically administered therapeutics. Topical, intranasal, intratissue, and compartmental administration routes and depot formulations can have additional considerations, but similar principles should apply.

The process of calculating the MRSD should begin after the toxicity data have been analyzed. Although only the NOAEL should be used directly in the algorithm for calculating an MRSD, other data (exposure/toxicity relationships, pharmacologic data, or prior clinical experience with related drugs) can affect the choice of most appropriate species, scaling, and safety factors.

The NOAEL for each species tested should be identified, and then converted to the HED using appropriate scaling factors. For most systemically administered therapeutics, this conversion should be based on the normalization of doses to body surface area. Although body surface area conversion is the standard way to approximate equivalent exposure if no further information is available, in some cases extrapolating doses based on other parameters may be more appropriate. This decision should be based on the data available for the individual case. The body surface area normalization and the extrapolation of the animal dose to human dose should be done in one step by dividing the NOAEL in each of the animal species studied by the appropriate body surface area conversion factor (BSA-CF). This conversion factor is a unitless number that converts mg/kg dose for each animal species to the mg/kg dose in humans, which is equivalent to the animal's NOAEL on a mg/m² basis. The resulting figure is called a human equivalent dose (HED). The species that generates the lowest HED is called the most sensitive species.

When information indicates that a particular species is more relevant for assessing human risk (and deemed the *most appropriate species*), the HED for that species may be used in subsequent calculations, regardless of whether this species is the most sensitive. This situation is more applicable to biologic therapies, many of which have high selectivity for binding to human target