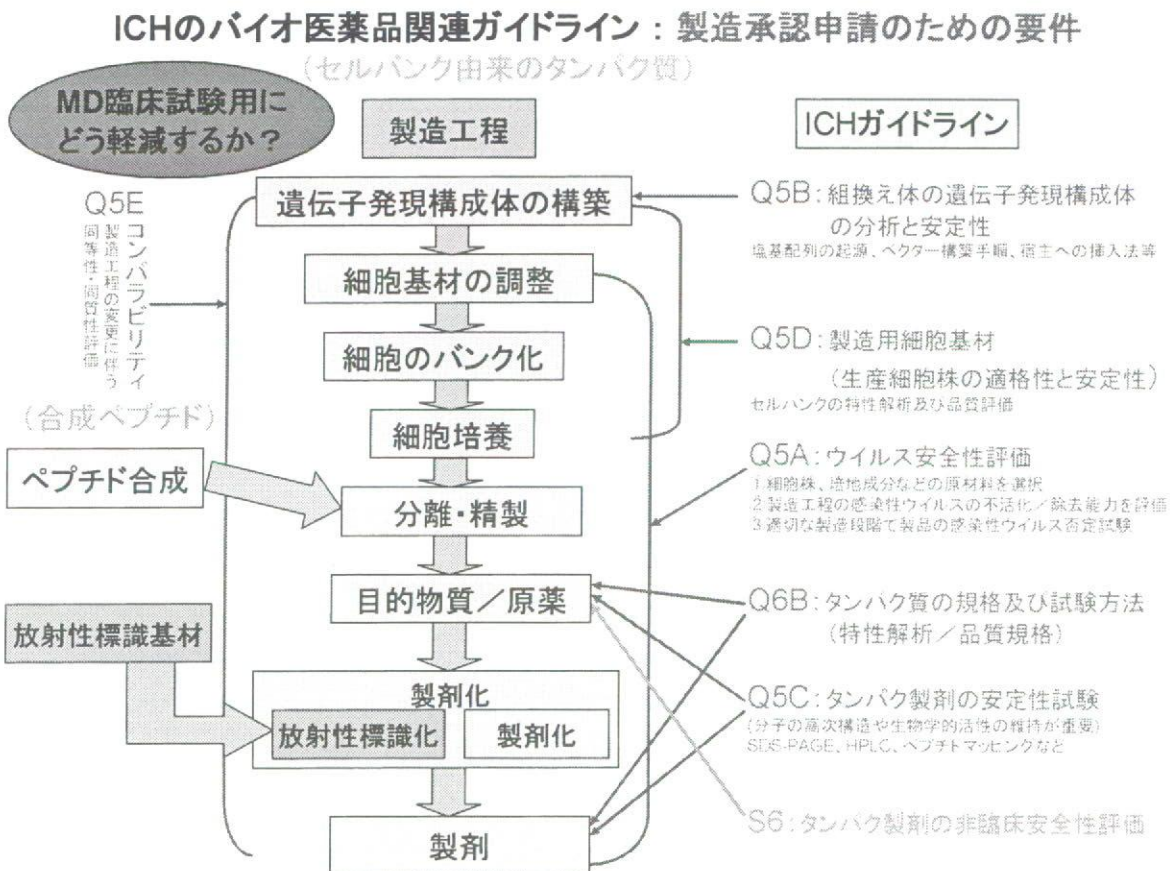


図 1



参考資料：ICH のバイオ医薬品関連ガイドライン^{文献1)}を改変

第二回APDDシンポジウム(080313)

添付資料8

マイクロドーズ臨床試験 (MD試験) ガイドラインについて

国立医薬品食品衛生研究所
大野泰雄

MD臨床試験指針案 作成経過と今後の予定

- 2006.12: 早期探索的臨床試験研究班発足
: APDDに素案作成依頼
: APDD 早期探索的臨床試験の実施に関する
ガイドダンス素案作成
- 2007.8 : 研究班「MD試験に絞ったガイドライン案」
を厚生労働省に提出
- 2007.12 : 厚生労働省「MD試験の実施に関するガイドダンス案」
をパブコメに付す。
- 2008.2 : パブコメ期間終了
- 2008.3-? : 指針通知
- 2008秋 : ICH-M3の合意に基づいて修正

MD試験導入の経緯

- 2003.1: EMEAが「microdose study」に関する position paper採用
- 2004.11: 日本薬物動態学会フォーラム
「早期ヒト試験に向けて薬物動態から考える」
- 2005.7: 日本トキシコロジー学会がMD試験の安全性に
関するシンポジウム開催
- 2005.12: 日本薬物動態学会
「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」
- 2006.1: FDA Exploratory IND Studiesのガイダンスを通知
- 2006.7: 総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会中間報告
「――マイクロドーズについて――」
- 2006秋: ICHでM3ガイダンスの見直し開始。
- 同 : 杉山ら、
「マイクロドーズ臨床試験の実施基盤―指針作成への提言―」

検討班の班員と研究協力者(1)

- 分担研究者**
大野泰雄(国立衛研) 総括、安全性、実施手順
小野俊介(東大薬) 規制、倫理
檜山行雄(国立衛研) 品質
- 研究協力者(1)全般**
池田敏彦(三共)
井上登美夫(横浜大 医)
小林真一(聖マリアンナ医大)
杉山雄一(東大薬)
丸山英二(神戸大 法)
吉田武美(昭和大大薬)
- 位田隆一(京大 法)
清原孝雄(医薬品機構)
佐神文郎(エーザイ)
中澤憲一(国立衛研)
山本恵司(武田薬品)

検討班の班員と研究協力者(2)

研究協力者(2)安全性分野 (ICH-M3検討WG)

伊藤真紀(塩野義製薬) 小野寺博志(医薬品機構)
 大橋京一(大分大) 佐藤洋一(医薬品機構)
 佐神文郎(エーザイ) 中澤憲一(国立衛研)
 高橋道人(病理リアビューセンター)
 馬屋原宏(国際医薬品臨床開発研究所) 三好 出(医薬品機構)
 三浦慎一(第一三共製薬) 吉田 緑(放医研)
 山本恵司(武田薬品工業)

研究協力者(3)被験物質の品質分野

清原孝雄(医薬品機構) 古土真一(田辺製薬)
 残華淳彦(武田薬品工業) 松木 滋(キリンビール)

検討班の班員と研究協力者(3)

研究協力者(5) APDD 探査的臨床試験実施に關わる指針(草案)作成委員会
 委員長 杉山 雄一 副委員長 栗原千絵子

【品質・CMC分科会】

〇先野 恒夫(科学技術振興機構)
 〇伊藤 勝彦(先端医療振興財団)
 川上 浩司(京都大学)
 残華 淳彦(武田薬品工業)
 橋山 行雄(国立衛研)

【分析・測定分科会(PET、LC/MS/MS)】

〇須原 哲也(放射線医学総合研究所)
 井上 登美夫(横浜市立大学)
 鈴木 和年(放射線医学総合研究所)
 谷内 一彦(東北大学)
 戸理 伸太郎(アステラス製薬)
 西村 恭良(理化学研究所)

【臨床・倫理分科会】

〇栗原 千絵子(コントローラー委員会)
 栗山 茂(東京慈恵会医科大学)
 熊谷 雄治(北里大学)
 藤原 博明(富士クリニカルサポート)
 渡邊 裕司(浜松医科大学)

【非臨床分科会】

〇馬屋原 宏(国際医薬品臨床開発研究所)
 海野 康(元日本オルガノン)

【動物分科会】

〇杉山 雄一(東京大学 薬)
 池田 敏彦(医薬品開発支援機構)
 大塚 孝三(日本薬物動態学会)
 加藤 基浩(中外製薬)
 辻 彰(金沢大学)

【放射性同位元素・被曝分科会】

〇池田 敏彦(医薬品開発支援機構)
 井上 登美夫(横浜市立大学 医)
 大塚 孝三(日本薬物動態学会)
 須原 哲也(放射線医学総合研究所)

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイドランス(案)

(平成19年12月25日通知)

～目次～

1. 基本的考え方
 2. マイクロドーズ臨床試験の実施に当たり必要な非臨床試験の範囲
 3. 最高投与量設定の方法
 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. 被験物質の品質管理に対する考え方
 6. その他の留意事項
 7. 引用文献
- 《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

具体的検討課題

- MD臨床試験の具体的実施手順・指針作成
- 適応範囲
- 必要な非臨床試験
- 法的、倫理的問題の整理
- MD臨床試験以外の「探索的臨床試験」に関する検討
- これらに求められる候補薬物の品質管理の考え方

基本的考え方

- 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。
- 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。
→ 今後の科学技術の進歩等に応じて改訂される。
- ICH-M3の合意に基づき、変更される予定。

定義

- MD試験とは、通常、100 μ 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1/100を超えない極めて低用量の被験物質を、健康人に単回投与することにより行われる臨床試験。

ICH-M3で検討中の案

- 1) 一回当たり100 μ g以内、5回以内の反復投与、総量100 μ g以内
- 2) 一回当たり100 μ g以内、5回以内の反復投与、総量500 μ g以内

適用範囲

- 主として低分子化合物
- 生物由来製剤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。

MD試験の目的

- 被験物質のヒトにおける薬物動態に関する情報を医薬品の臨床開発の初期段階に得る。
具体的には、
 - 被験物質の吸収や血中動態特性を明らかにする。
 - ヒト特異的な代謝物を発見する。
 - 被験物質のヒト体内における局在及び受容体占有率に関する情報を得る。

測定方法(例示)

- ^{14}C 標識被験物質を被験者に投与し、AMSを用いて血漿中(又は尿中若しくは糞中)の濃度を測定し、未変化体や代謝物の薬物動態学的情報(AUC、 $\text{TI}/2$ 、 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。
- 非標識被験物質を被験者に投与し、LC/MS/MSにより未変化体や代謝物の薬物動態学的情報を得る。
- 被験物質を ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F 等のポジトロン放出核種で標識し、PET(陽電子放射断層撮影法)を用いて、被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。
- 被験物質を ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 等で標識し、Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)を用いて、同様に測定する。

MD試験実施に必要な 非臨床試験

- 拡大型単回投与毒性試験
- 局所刺激性試験(単回投与毒性試験での評価でも良い。)
- 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。
- 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。
- 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。

MD試験の最高投与量

- 薬効発現量の $1/100$ を超えない用量又は $100\mu\text{g}$ のいずれか小さい量。

薬効発現量の推測方法(例)

- (1) 経験的な方法
- 動物における薬効発現量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの薬効発現量を推定。
 - (2) 薬物動態学的情報を用いる方法
 - 薬効発現の作用機序等により異なるが、 C_{max} 又はAUCを基準に推定。

MD試験実施に必要な 拡大型単回投与毒性試験とは

- 動物：ほ乳類(雌雄)、一種類、動物数：未記載
投与経路：医薬品としての予定投与経路
用量群：対照群と最小毒性発現量を確立するための群(LOAEL、NOAEL)、またはMD試験において適切な安全域を確立するために必要な群
用量：予定薬効用量の100倍量を用いても毒性が認められない場合、その100倍量を上限用量としても差し支えない。
観察期間：2週間
観察項目：
毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性
用量及び時間との関連で観察
適切な時期(通常、投与翌日及び2週間の観察期間終了時)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。

放射性標識体による被験者の 内部被ばくについて(1)

- (1) AMSを用いる場合
- AMSIに使用する ^{14}C は、一般に、自然界に存在する放射能による被ばくを超えない範囲で試験を実施しうることが知られており、国際放射線防護委員会(ICRP勧告9)で示された規制水準以下で実施可能。
 - 我が国の「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(障防法)」に基づく放射性同位元素の下限数量以下の用量で実施可能。

放射性標識体による被験者の 内部被ばくについて(2)

- (2) PETを用いる場合
- PETを用いる場合使用する ^{11}C 、その他のポジトロン放出核種については、個別の計画ごとに、被ばく量の安全性を評価する。
 - 内部被ばく量の推定及びその評価にあたっては、以下の側面から検討する。
 - ① ヒト内部被ばく量推定を目的に、実験動物を用いた体内分布等を測定(動物種・例数・投与量等を勘案)
 - ② 上のデータに基づき、ヒト内部被ばく線量を推定(用いる核種に対応する内部被ばく量を計算し、安全係数を考慮する。)

被験物質の品質管理

- (1) 基本的考え方
- 標識していない被検物質については、MD試験の実施に必要な非臨床試験で用いたものと同ロットで実施することが望ましい。
 - 治験薬GMPを遵守。
 - ポジトロン放出核種放射性標識体については、放射性半減期が極めて短いために、 ^{14}C 放射性標識体や標識していない被検物質とは、その製造方法や使用する設備等が異なる。

- ① 放射性標識体の製造方法について、標識していない被験物質の製造方法と異なる工程がある場合、標識していない被験物質の品質管理を基本として、当該製造工程の差異が品質に如何なる影響を及ぼすかについて検討する必要がある。
(未知の不純物の有無、不純物の毒性等プロファイル、不純物の放射活性、放射性標識体の放射化学的純度の確認等)
- ② 放射性標識体と標識していない被験物質は同等のものとして取り扱い、標識していない被験物質にかかる非臨床試験に関する知見をもって放射性標識体に外挿すると考え方に基づきMD試験を実施する必要がある。
- ③ 1回の製造で必要量を賄う場合は、繰り返し的大量生産を前提としたバリデーションによるのではなく、ペリフィケーションの実施が妥当と考えられる場合もあり、工程ごとにその妥当性を検証した上で実施すべきである。

測定方法に応じた留意事項(1)

- ① AMSを用いて測定する場合
 - ^{14}C の投与量は、通常、 10^{-10}g 以下と非常に微量であることから、被験者に投与する被験物質は、 ^{14}C 放射性標識体を標識していない被験物質で希釈して製造する。
 - 品質管理に当たっては、治験薬GMPを遵守する必要があるが、当該常規工程の品質管理については、ペリフィケーションによることが適切と考えられる。
 - 静脈内投与する場合、 ^{14}C 放射性標識体を標識していない被験物質で希釈するプロセスについても、無菌性を担保する品質管理が必要である。
- ② LC/MS/MSで測定する場合
 - 治験薬GMPを遵守する。

測定方法に応じた留意事項(2)

- ③ PETで測定する場合
 - 用いる放射性同位元素(^{11}C 、 ^{18}F 、その他のポジトロン放出核種)の半減期は極めて短い。したがって、当該放射性標識体の品質管理については、可能な限り治験薬GMPを遵守した上で、以下の事項を実施する。
 - 標識前の化合物(前駆体)の純度を確認する。
 - 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。

測定方法に応じた留意事項(3)

- PETで測定する場合、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る。その実施に当たっては以下の点に留意する。
- 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。
 - 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。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(ペリフィケーション)。
 - 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。
 - 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。

治験薬の交付

- GCP省令においては、やむを得ない理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。
- 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がある。
- 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。
- このような場合には、「やむを得ない理由」に該当するものとして、次のような考え方に従って行う。
 - ① 委託に係る業務を、治験薬の品質確保のために必要な品質管理等が可能かつ遵守できる外部事業者又は実施医療機関に委託する。
 - ② 業務を委託する外部事業者又は実施医療機関と、文書により必要な契約を行う。例えば、当該委託に係る業務の範囲、業務の手順、当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを治験依頼者が確認できる旨等について規定すること。

その他の留意事項(1)

- (1) 実施体制及び審査体制
- 治験依頼者は、本ガイダンスに基づき、個々のMD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。
 - 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、MD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する。
 - 試験審査委員会は、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確に判断する。
 - 試験審査委員会においては、内訳被ばく、用量設定、測定機器、その他MD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、必要に応じて以下の方策を採るべきである。
- ① 試験審査委員会に専門家の出席を求め、意見を聴取する。
 - ② 外部の試験審査委員会を活用し、MD試験の実施に必要な調査審議を一元的に当該試験審査委員会で行う。
- 又は個別医療機関毎の試験審査委員会より外部試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。

その他の留意事項(2)

- (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。
- 考え方
- 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。
 - 他の治験との重複参加を避ける。適切な休業期間を置く等の基準を設ける。
 - 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MD試験を実施することはより慎重を期する。実施する場合には、少なくともこれら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ルに明示するなどの措置を講じることが考えられる。

その他の留意事項(3)

- (3) インフォームドコンセント
- MD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、留意する。
- ① 試験の目的。
 - ② 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について(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。)
 - 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。

その他の留意事項(4)

- (4) 行政機関への届出等
- 実施等に当たっては、薬事法に基づき、行政に届出る。また、治験薬に係る副作用等の報告も必要である。
- ① 治験計画の届出
 - 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。
 - 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。
 - ② 治験の中止・終了の届出
 - MD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。
 - ③ 副作用等の報告
 - MD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。

放射性同位元素の取り扱い

放射性標識体やこれらを含む被験物質の調製等治療薬の製造及び同臨床試験の実施に際して関連する法令

- 薬事法
- 「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。)」
- 「医療法(昭和23年法律第205号)」
- 労働安全衛生法 等

→MD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。

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、薬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療薬を製造する者は、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、製造した治療薬を病院又は診療所(以下「病院等」という)や治療依頼者に引き渡す場合には、販売業の届出が必要である。

1. 障防法、医療法の規制の概要(2)

- 薬事法上の治療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り扱いは、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。

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、一酸化炭素又は二酸化炭素以外のものとして、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、治療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。

2. AMS用核種（主として¹⁴C）

- (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。
 - 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。

2. AMS用核種（主として¹⁴C）

- (3) 病院等での扱い
- 治験依頼者から¹⁴C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¹⁴C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。
- (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¹⁴C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。

3. PET用核種

- (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(¹¹C:20分、¹⁸F:110分、¹³N:10分、¹⁵O: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。

3. PET用核種

- 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き許可を取得しなければならぬ。
- 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。
- 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。

3. PET用核種

- (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るため、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。

ご静聴ありがとうございました。

2. AMS用核種(主として¹⁴C)

- (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。

マイクロドーズ(MD)臨床試験の概略

(EU position paper 2003.1.23)

- 健康人に、毒性も薬効も現れないと考えられる、極低用量の開発候補物質を単回投与し、薬物動態・体内分布を明らかにすることを目的とする探索型の臨床試験。
- 100 μ g (約2 μ g/kg)以下 (FDA: タンパク製剤は30nmole/human以下)
- 薬理作用発現量の1/100より低い用量
- 拡大型単回投与試験結果と局所毒性及び遺伝毒性 (FDAは不要) 試験結果に基づき実施

MD臨床試験の問題点

- 極めて低用量であるため、AMSといった超高度の分析方法が必要である。
- 通常、RIをヒトに投与する。
- 欧米が要求している拡大型単回投与試験に必要な時間や経費が2週間の反復投与試験以上かかる。
- 低用量での薬物動態の薬効用量への外挿能力を疑問視する者がある。
- 被験物質のGMP下での生産に手間がかかる。

EU型のMD臨床試験か FDA型の探索的臨床試験か

MD臨床試験について検討するが、より広い範囲での検討を行うとして、より高用量で行われる探索型臨床試験についても、検討することとした。



我が国における探索的臨床試験等
あり方に関する研究班発足
(主任研究者 大野泰雄 2007.1)

主な課題

- 1) 探索的臨床試験の定義と意義
 - 2) 探索的臨床試験の法的、倫理的課題
 - 3) 被験者の安全性確保
 - 4) 被験物質の品質確保
- MD試験の対象範囲(生物学的製剤や抗がん剤を含めるか)
 - ICHとの調和
 - ヒトへのRI標識化合物の投与

1) 探索的臨床試験の 定義と意義

探索的臨床試験とは？

医薬品開発の初期段階で開発候補物質の絞り込みを行うための臨床試験

- ヒトに毒性が現れないと想定される用量以下に限定
- ヒトに初めて投与する前に必要な毒性試験の範囲を縮小
- 試験に必要な被験物質量を削減する
(非臨床試験を含めOne Batchで可能とする)

→従来より早期に臨床試験に入ることを用意。

探索的臨床試験の暫定分類*

- 1) 極めて低い用量を用いて薬物動態を検討するMD試験(I型探索的臨床試験)
- 2) MD試験よりは高いが、臨床用量以下の用量を用い、毒性・薬効のいずれも現れないと想定される準薬効用量探索的臨床試験(II型探索的臨床試験)
- 3) 毒性は現れないが、薬効は現れると想定される用量での「III型探索的臨床試験」

* : Namingは暫定的なもの、分類もICHの議論で変更される予定

探索的臨床試験に期待する情報

- ヒトでの薬物動態情報
- イメージング技術を用いたヒト体内分布に関する情報
- In vivoあるいはin vitroの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否かに関する情報 (mechanism of action)
- 薬効につながるバイオマーカーの妥当性に関する情報
- その他

ICH型およびMD型開発を実施するために必要な動物実験のcost

| | ICH型 | Microdose型#1 | Microdose提案型#1 |
|---------------|----------------------|-------------------|-----------------|
| 動物使用数 | 約134匹 | 約48匹 | 約26匹 |
| 単回投与試験 | | | |
| げっ歯類 | <20匹 (<10*雌雄) | 30匹 (1用量で雌雄)#2 | 20匹 (1用量で雌雄) |
| 非げっ歯類#3 | <10匹 | 18匹 (1用量で雌雄)#2 | 6匹 (1用量で雌雄) |
| 反復投与試験(2~4週間) | | | |
| げっ歯類 | 80匹 (10匹/群*4群*雌雄) | | |
| 非げっ歯類 | 24匹 (3匹/群*4群*雌雄) | | |
| 薬物量 (g)*1 | 441 | 0.106 | 0.106 |
| 試験期間*2 | 6週間 | 4週間 | 1週間 |

註

#1: 投与量で毒性が出た場合はNOAELを決めるため、より低用量の試験が必要。MD提案型とは詳細な症状観察を含む、通常の単回投与毒性試験を意味する。

#2: 拡張型単回投与試験(げっ歯類は1群5匹、非げっ歯類は1群3匹で、対照群と翌日解剖群、14日解剖群の3群とした。変法では非げっ歯類に対照群をおいていない。)

#3: 非げっ歯類は必要に応じて実施

*1: ラットを0.3kg、イヌを5kgとした。投与量はICH型では0.5g/kgを、マイクロドーズ試験では2mg/kgを最高用量とした。

*2: 反復投与試験においては投与期間を2週間、病理検査に4週間、拡大型単回投与試験においては病理検査に2週間、かかるとした。

探索臨床試験のメリット (製薬協の意見)

- **前臨床試験期間の短縮/開発速度の上昇**
 - 前臨床試験の開始から臨床移行の決定に8-9ヶ月
 - 化合物選定まで6-9ヶ月の時間短縮
 - 開発方針決定まで3-4ヶ月の短縮開発期間全体では必ずしも短縮になるとは限らない
- **必要とする化合物量、動物の減少、費用の削減**
 - 大量合成の必要がない
 - 2.5kg (traditional IND) ⇒ 300~600g (e-IND)
 - 5kg 減少
 - 非げっ歯類 96匹⇒18匹
 - 非げっ歯類 40匹減少

10

探索的臨床試験の意義(1)

- 1) 早期に最適化合物を選択することによる、新薬開発の効率化とコスト削減
- 2) 薬効標的の妥当性の早期確認による合理的な医薬品開発の推進
- 3) 薬効発現における種差および個人差による問題への早期対応
- 4) 失敗に終わる臨床試験への協力者の削減
- 5) 第1相以後における医薬品開発の成功確率の向上
- 6) 動物使用数の削減
- 7) 患者への新薬供給の迅速化

探索的臨床試験の意義(2)

- 1) ヒト薬物動態パラメータを複数化合物で比較する。
- 2) ヒト代謝物の早期評価
- 3) 被験物質の標的受容体との結合性
- 4) 薬効用量における薬物動態プロファイル
- 5) 薬物相互作用の確認
- 6) 結合性と作用の関連づけ、ならびにPK/PDモデリングとシミュレーション
- 7) 利用している非臨床病態モデルのヒト疾患への外挿性のバリデーション
- 8) ヒトにおける、生物学的なハスウェイの確認/薬効メカニズム活性
- 9) ヒトでの疾患バイオマーカー及び薬力学的反応を軽症患者で調べる。
- 10) 健常人を用いた臨床モデル(恐らく負荷モデル)のバリデーション
- 11) 潜在的な治療標的の新規性の確認(他の既に確立済みの治療標的に比べて)
- 12) 医薬品開発戦略の妥当性確認
- 13) 健常人と患者における、薬力学的反応感受性の差の同定

2) 探索的臨床試験の 法的、倫理的課題

探索的臨床試験は臨床研究で行うべきか、それとも治験か？

- 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、第一相以後の臨床開発と変わるところは無い。
 - 治験として実施することにより、公的な審査を経て、GCPの枠組みの中で行われることになり、被験者の安全や権利が保障されるとともに、思いがけない事故が起きた場合においても適切な対応が可能となる。
 - 治験の枠組で実施されることにより、薬事法の範囲で行うことになり、R1標識化合物をヒトに法的に適切に投与できると考えられる。
- 研究班では治験で行うべきとした。あらかじめ厚労省としての意志表示が必要。

規制当局の治験届出の確認のあり方

- 初回届出は、全て、通常の30日調査(治験届出に添付された試験の計画を確認する作業)の対象となるか。
- 当局は、何に基づいて、何を確認するか。
根拠となるガイドライン(通知)は、いつの時点の、どのガイドラインか。(ICH M3の進行状況も関係)
- N回届(2回目以降の届出)の扱いは？
複数の成分を同時に投与する場合(cassette dosing)等の、n回の位置づけはどうか。

探索型臨床試験の計画・実施に関して

- 実務的観点から、例えばGCP省令の規定を規制当局がどの程度厳しく(緩く)適用するか。
 - 治験薬GMP?
 - 治験薬概要書の内容(質・量)
 - 当局への安全性報告(種類・範囲)?
 - 総括報告書の作成(質・量)?
 - 記録の保存期間? 等
- 規制当局は研究者・スポンサーに何をどこまで望むか。
- 薬事法・GCP他、関連規制の適用の仕方(及び、そうした試験をどのように当局が使うか・使わないかを事前にどうアナウンスするか。

探索的臨床試験に対する当局のスタンス

- 探索的臨床試験を薬事法上の「治験」として扱うとして
 - 申請資料中における扱い（提出して「良い」のか、提出「しなればならない」のか）
 - 治験相談の受け付け方、アドバイスの仕方（そもそもアドバイスの対象とするか否か）
 - 薬事法関連規制（GCP・GMPを含む）の適用の仕方の程度
 - ・ どのくらい厳しく・甘く適用するか
 - ・ あらかじめ行うべき毒性試験等の種類・範囲だけではなく、試験の実施の仕方、申請に際しての事後的な確認の仕方を含む。
 - GCP実地調査・書面調査の対象とするか 等

探索型臨床試験の計画における被験者募集等のあり方における論点

従来型の第1相試験における健康人ボランティアの場合と同様の倫理的・実務的配慮が必要。

- 被験者の募集のあり方
 - 想定される状況(例えば、製薬企業によるモノのスクリーニングに活用される)の文脈で、影響を受けやすい者 vulnerable people (研究者、学生、製薬企業社員、その部下、等)に対する配慮をどうするか。
- 被験者への支払いのあり方
 - 英国流でいくか？(実費のみであるべき) 通常の第1相試験流か(自・律・自己決定 or リバタリアニズム、等)？
- 保険の対応(への関与)

インフォームドコンセントについて

- 通常の臨床試験・研究におけるインフォームドコンセントの要件に加えて…
 - ✓ 高度に専門的な試験の内容を、一般人に(のレベルで)分かり易く伝えるための配慮が必要。
 - ✓ 予想される利益と危険性の伝え方の工夫。
 - ✓ 例えば、きわめて低い危険性をどう伝達するのが適切か(ヒトの不確実性認識の特性を踏まえつつ)。

利益相反に係る論点(の例)

- (製薬企業がスポンサーの場合)スポンサーと研究者の関係は、通常の臨床試験と同様。
- 研究成果の利益配分(の公平性)の論点も、通常の臨床試験と同様か。
 - 発表する場合には、その方法等の配慮は必要。
- 審査委員会 / 倫理委員会と研究者の関係には注意が必要。
 - 特定の(少数の)施設でのみ試験が実施され、特定の(少数の)委員会でのみ審議されることが想定されるため。

RI標識化合物を用いた臨床試験(まとめ)

- 放射線腫瘍防止法や医療法、薬事法が複雑に絡み合っており、探索的臨床試験を治験とし、また、治験の中で使用されるRI標識化合物についても放射性医薬品として法的に定義することが望ましい。
- 放射性治験薬の取扱についても、薬事法及び医療法の厚生労働省の規制下で一元的な管理を推進することが望ましい。
即ち、放射性医薬品の製造及び取扱い規則第一号第一項における放射性医薬品の定義を「放射線を放出する医薬品であって、別表第一に掲げるもの及び法第2条第15項(又は第80条の2)に規定する治験の対象とされる薬物」と改正することによって、厚生労働省関係法令下において一元的に規制、管理が可能となると思われる。
- RI標識化合物をヒトに投与する際には被験者の安全性を確保するため、第三者の立場で放射線暴露量とその安全性について評価する専門的な委員会での審議を受けることが望ましい。

3) 被験者の安全性確保

標準的な薬物における標準的なタイミング(ICH-M3, 1997, 2000)

| 毒性試験の種類 | 初めてヒトに投与する前 | 第Ⅱ相試験の前 | 第Ⅲ相試験の前 |
|------------------|-------------|---------|---------|
| 安全性薬理試験 | | | |
| 薬物動態試験 | ○ | | |
| コアパッチリー | | | |
| トキシコキネティクス | ○ | | |
| その他 | | ○ | |
| 単回投与毒性試験 | ○ | | |
| 反復投与毒性試験 | ○ | | |
| 2週間 | | | |
| 1月以上 | | | |
| 局所刺激性試験 | ○ | | |
| 遺伝毒性試験 | ○ | | |
| in vitro 変異原性試験 | ○ | | |
| in vitro 染色体異常試験 | ○ | | |
| 標準パッチリー | | | |
| 生殖毒性試験 | | | |
| 雌性繁殖能試験 | | | ○ |
| 胚胎男試験 | | | ○ |
| 雌性繁殖能試験 | | | ○ |

妊娠可能女性に投与する前(日本, EU)
妊娠可能女性に投与する前(日本)

探索的臨床試験の実施に必要な非臨床試験(欧米の動向*1)

| 探索的臨床試験の形 | 毒性試験/安全性薬理試験の範囲 | 毒性試験での用量レベルと評価指標 |
|--------------------------|---|---|
| I型探索的臨床試験(マウスでの単回投与試験)** | 適切な動物種を用いた臨床投与経路での拡大型急性毒性試験***。 (in vitro)の代謝データで適切と判断されるならば、通常、げっ歯類) | NOAEL (Allometric) で100倍以上の安全域をとる。用量は100µg以下でかつ薬効用量の1/100を超えない。 |

*: ICH-M3で検討中、** : ICH-M3会議(2007.5)では2つに分類、*** : 日本では臓器毒性の懸念が無い場合は病理組織学的検査は不要

探索的臨床試験の実施に必要な 非臨床試験（欧米の動向2）

| 探索的臨床試験の形 | 毒性試験 安全性薬理試験の範囲 | 毒性試験での用量し べルと評価指標 |
|---|---|---|
| II型探索的臨床試験（臨床用量以下での試験。薬効発現機構探索試験(MOA)に相当) | 臨床での開始用量と用量漸増スキーム設定のための代替法、修飾毒性試験、薬理試験、遺伝毒性試験、及び単回投与毒性試験、 (2種動物での試験、最も適切な動物種が確立されたならば、その動物種のみで良い。) | ヒトでの最高暴露レベル(CmaxまたはAUC)から10倍以上の安全域を2種の動物で確認すること、ヒトにおける安全性を確保する。 |

探索的臨床試験の実施に必要な 非臨床試験（欧米の動向1）

| 探索的臨床試験の形 | 毒性試験 安全性薬理試験の範囲 | 毒性試験での用量し べルと評価指標 |
|-------------------------|--|--|
| 血型探索的臨床試験(臨床用量での単回投与試験) | 1種目の動物で2週間の反復投与毒性試験(通常、げっ歯類) 2種目の動物でのTK、組織病理、臨床薬理データを伴う単回投与毒性試験。用量は1番目の種でNOAEL相当の用量 遺伝毒性試験 安全性薬理試験(コアバッテリー) | NOAEL (allometric)で4倍以上、AUCで2倍以上の安全閾を確保する。 毒性プロファイル 最初の種の感度が十分であることを確認 陽性又は陰性 生命維持に肝要な機能 |

*: ICHでは毒性が出ない時は暴露(AUC)の1/10まで。

探索的臨床試験の実施に必要な 非臨床試験（欧米の動向）

| 探索的臨床試験の形 | 毒性試験 安全性薬理試験の範囲 | 毒性試験での用量し べルと評価指標 |
|--------------------------------|---|---|
| II型探索的臨床試験(臨床用量での7日間までの反復投与試験) | 1種目の動物で2週間の反復投与毒性試験(通常げっ歯類) 2種目の動物種で7日間の反復投与毒性試験。用量は1番目の種でNOAEL相当の用量 遺伝毒性試験 安全性薬理試験(コアバッテリー) | NOAEL (allometric)で4倍以上の安全域、AUCで2倍以上の安全域を確保)。毒性プロファイル必要 陽性又は陰性 生命維持に肝要な機能 |

薬効用量の推定方法

- 1) In vitroでの薬理作用発現濃度
- 2) 単回投与あるいは反復投与動物実験での薬理学的影響発現濃度
- 3) 類薬情報
を用いた推定がなされる。

その際、被験物質の特性に応じて、体表面積あたりの換算や生理学的薬物動態理論に基づき推定する。

マイクロトース試験結果の 臨床用量でのPK予測性

- 「薬物濃度が代謝酵素、トランスポーターなどへのKm値に比べて十分に低いところでは、線形性が保たれる」ことは当然であり、それを否定する根拠はないと考えている。また、今日治療に用いられている医薬品の多くにおいて、臨床投与量では、溶解度が原因である以外を除けば薬物動態が原因で非線形性を生じる例は少ない。

(日本薬物動態学会：早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書 2005)

4) 被験物質の品質確保

治験薬GMP (1)

GCP下で行われる臨床試験における被験物質は厳格なGMPの下で製造される。

目的

- 1) 「治験の信頼性の保証」
治験薬の品質の均一性を保証することで臨床試験の信頼性を確保する。
- 2) 「将来の市販製品への一貫性、同一性」
治験薬と市販製品の同一性を保証することで、製品の有効性と安全性を確保する。
- 3) 「被験者の保護」
治験薬の品質を保証することで、不良な治験薬から被験者を保護する。

治験薬GMP (2)

しかし、

- 医薬品開発の初期段階では被験物質の製造量は少なく、また、製造方法はまだ確定していないことから、従来の治験薬GMPの考えを一律に適用するのは望ましくない。
- 治験薬の品質は臨床開発の段階を追って、整備されて行くべきものである。
- 探索的臨床試験は、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、品質の一貫性に関する要求は不要である。

→臨床開発段階の初期ではヒトに投与される薬剤の安全性を保証できれば良いとの考えで、欧米ではGMP基準の見直しや柔軟な運用が行われている