

マイクロドーズ試験ガイドランスの検討について***

大野 泰雄*, 小野 俊介**

本稿のタイトルは、「マイクロドーズ試験ガイドランスの検討について」ですが、厚生労働省から委託を受けた時の研究テーマ名は、「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」でした。マイクロドーズ試験は探索的な臨床試験の一部であり、マイクロドーズ試験も含めてこの研究班で検討することとなり、後にタイトルが変更となりました。そこで、本稿ではマイクロドーズ試験のことだけではなく、もう少し広い範囲で説明いたします。

1. マイクロドーズ臨床試験 (MD 試験) の概略

MD 試験は、2003 年に EU のポジションペーパーで初めて紹介されました。その内容を要約しますと、「MD 試験とは、健康人に対して、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、薬物動態や体内分布を調べることを目的とした探索型の臨床試験」です。また、用量は 100 μg (約 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) 以下とされていましたが、その後示された FDA のガイドランスでは、タンパク製剤の場合は 30 nmole/human 以下と規定されています。そして、薬理作用発現量の 100 分の 1 より低い用量と規定されています。更に実施するための条件として、拡大型単回投与毒性試験、局所毒性及び遺伝毒性試験結果に基づいて検討することと規定されています。ただし、FDA は遺伝毒性については実施しなくて良いと規定しています。

2. MD 試験導入の背景

MD 試験を導入することとなった背景として、医

薬品開発の費用が増大していること、競争激化に伴い開発のスピードアップと経費削減及び臨床段階での成功率の上昇が望まれているなどの理由があります。なるべく早い段階で最適化合物を選択し、早期にヒトでの試験を行い、ヒトに効かないものや安全性等の問題で不適切なものは落として絞り込みをする必要があります。

二つ目は、ICH-M3 のガイドライン¹⁾では、米国のみが単回投与毒性試験結果に基づいて単回投与臨床試験を行っても良いとされていますが、その実施が困難であり、その対応のためと聞いています。

三つ目は、加速器質量分析法 (AMS) や高感度 LC/MS/MS などの分析機械が開発されたことにより、分析感度が非常に上昇し、毒性的に問題とならないような低用量でも血中濃度測定が可能となり、薬物動態を検討できるようになったことです。

四つ目は、PET が導入され、ヒトで体内分布が見られるようになり、第 I 相臨床試験の前にヒトの薬物動態特性を明らかにし、その後の開発の効率化を計ることができるようになったことです。

3. MD 試験導入の経緯 (Table 1)

前述したように、2003 年に EMEA が MD 試験についてのポジションペーパーを出してから、日本でも薬物動態学会やトキシコロジー学会などの様々な学会でその意義や安全性について検討され、その有用性が確認されました。そして 2005 年には日本薬物動態学会から、「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」が公表されました。一方、

* 国立医薬品食品衛生研究所 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

** 東京大学大学院薬学系研究科 東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113-0033)

*** 当協会主催の第 24 回新薬審査部門定期説明会 (平成 19 年 5 月 29 日: 東京, 6 月 5 日: 大阪) における講演による。

Table 1 MD試験導入の経緯

2003年1月: EMEAがmicrodose studyに関するposition paper採用
2004年11月: 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」実施
2005年7月: 日本トキシコロジー学会がマイクロドーズ試験の安全性に関するシンポジウム開催
2005年12月: 日本薬物動態学会が「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」公表
2006年1月: FDA Exploratory IND Studiesのガイドランスを通知
2006年7月: 総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会中間報告
2006年秋: ICHでM3ガイドランスの見直し開始。
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—

2006年1月にはFDAからMD試験を含むe-INDのガイドランスが通知されました。更に2006年7月には、総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会でMD試験の重要性が認識され、中間報告としてその促進を求める報告書が提出されました。

その中間報告のサマリーによりますと、「臨床研究を効率的に進めるための新しい手法、マイクロドージングやクリティカルパスリサーチ等の研究が欧米を中心に進められている。我が国ではマイクロドージング等の治験の迅速化・効率化につながる新しい技術の位置づけは定まっていない。マイクロドージングについては導入に向けて欧州のような指針を早急に検討すべきである」としています。

日本における医薬品開発の促進を図るための政策の一つとして、厚生労働省でも医薬品を少しでも早く国民に提供するために「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」を設置し (Table 2)、承認審査に関わる制度的課題や体制的課題について

Table 2 有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会

厚生労働省が設置

目的: 有効で安全な医薬品を迅速に提供するため、医薬品の承認審査のあり方や実施体制、安全対策等に係る事項等について幅広く検討するため、発足(2006年10月)

目標: 制度的課題、体制的課題を含め、2007年の夏を目途に検討を行う

幅広く検討を始め、その一環として、筆者が担当している検討班が組織されました。

4. MD試験の問題点

MD試験の問題点の一つ目は極めて低用量であるため、AMS等の超高感度の分析方法が必要となり、そのための経費や時間がかかることです。

二つ目は、MD試験は通常放射性同位元素 (RI) 標識化合物をヒトに投与して実行するため、日本特有の問題があることです。

三つ目は、欧米では拡大型単回投与試験を要求しているため、それに必要な時間や経費が今までのICH-M3で合意された2週間の反復投与試験と比べ、被験物質の量は少なくなりますが、実際にかかる手間や費用は増加すると思われることです。拡大型単回投与試験を実施するのであれば、2週間の反復投与試験を実施してより高用量の臨床試験もできるようにしたほうが効率的であるといった考えもあります。

四つ目は、低用量での薬物動態を薬効用量へ正しく外挿できるのか疑問を呈する指摘が多くあることです。

五つ目は、被験物質をGMP下で生産することに非常に手間がかかることです。欧米では治験薬のGMPに関してはフレキシブルに応用されていますが、日本では必ずしもそうではないことが問題です。

以上のような問題点を、今後検討班で検討すべきと考え、日本ではEU型のMD試験に留めるか、FDA型の探索的臨床試験にするかについて事前に検討し、MDレベルより高用量で行われる探索的臨床試験についても検討すると合意のもと、「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 (主任研究者: 大野泰雄)」が2007年1月に発足しました。

5. 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

5.1 具体的検討課題

研究班での具体的な検討課題は、MD試験の具体的な実施手順や指針 (案) の作成です。研究班は2007年1月に発足し、3月までに指針を作成するのは不可能ですので、その枠組みを検討することとなりました。

Table 3 検討班の班員と研究協力者

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），位田隆一（京大法），井上登美夫（横浜市大医），清原孝雄（総合機構），小林真一（聖マリアンナ医大），佐神文郎（エーザイ），杉山雄一（東大薬），中澤憲一（国立衛研），丸山英二（神戸大法），山本恵司（武田薬品），吉田武美（昭和大薬）
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（総合機構），大橋京一（大分大医），佐藤洋一（総合機構），佐神文郎（エーザイ），中澤憲一（国立衛研），高橋道人（病理ピアレビューセンター），馬屋原宏（国際医薬品臨床開発研究所），三浦慎一（第一三共製薬），三好出（総合機構），山本恵司（武田薬品工業），吉田緑（放医研）
研究協力者(3)被験物質の品質分野 清原孝雄（総合機構），古田土真一（田辺製薬），残華淳彦（武田薬品工業），松木滋（キリンビール）

更に，例えば，タンパク製剤に対しても適応するのかといった試験の適応範囲についての検討，MD試験を実施するために必要な非臨床試験の範囲の検討，試験に伴う法的，倫理的な問題についての整理，MD試験以外の「探索的臨床試験」に関する検討，及び被験物質に求められる品質管理の考え方についての検討です。

5.2 検討班の構成

検討班は，筆者及び東京大学の小野先生，更に国立医薬品食品衛生研究所薬品部の檜山室長の3人が分担研究者となり，その他 Table 3 に示すような多くの協力者のもとで検討を続けています。

また，全般的な協力だけでなく，安全性に関しては ICH-M3 で検討中ですので，それに関与するトキシコロジーや臨床の専門家の協力も得ました。更に被験物質の品質に関しても製薬会社や総合機構の方々の協力を得て検討を進めています。

6. 探索的臨床試験

6.1 探索的臨床試験の定義と意義

6.1.1 定義

探索的な臨床試験とは，医薬品開発のための初期段階で，開発候補物質の絞り込みを行うための臨床試験です。ただし，ヒトに毒性が現れないと想定される用量以下に限定されます。それにより，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でき，また，試験に必要な被験物質を削減することができます。すなわち，非臨床試験と最初の段階の探索的臨床試験の段階をワンバッチの被験物質で実施することを可能とするものです。

6.1.2 暫定分類

探索的臨床試験は Table 4 に示すように I 型から III 型の三つに分類されます。なお，名前の付け方は暫定的なものですので，今後変更される予定です。

I 型は極めて低い用量を用いて薬物動態を検討する MD 試験です。II 型は MD 試験で用いる用量よりは高く，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です。III 型は毒性は現れないけれども薬効

Table 4 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

は現れると想定される用量です。

6.1.3 期待する情報

探索的臨床試験で期待する情報は、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、すなわち、想定された薬理作用がヒトで明確に現れて薬効につながる可能性に関する情報、④薬効につながるバイオマーカーの妥当性に関する情報、⑤その他、様々な目的に利用できる情報が得られるものと期待されています。

Table 5は、ICH型及びMD型開発を実施するために必要な動物のcostです。単純に計算すると従来のICH型で必要な動物数は約134匹なのに対し、MD型では約48匹に減ると考えられます。薬物量につきましても、従来は441g必要であるものが、1g以下で実施できます。更に試験期間はICH型では6週間、MD型で4週間、組織検査では2週間で実施できると考えていますが、実際はもっとか

かると思われます。いずれにしても、従来のICH型と比べて非常に少ない動物と薬物量で試験できます。

6.1.4 探索的臨床試験のメリット

日本製薬工業協会がまとめた探索的臨床試験のメリットをTable 6に示します。一つ目は、探索的臨床試験を実施することにより、前臨床試験期間の短縮及び開発速度の上昇が見込まれます。従来と比較して、開発から臨床移行の決定に8~9カ月、化合物選定まで6~9カ月、更に開発方針の決定までに3~4カ月も時間が短縮できます。ただし、従来は直接Phase Iを開始していましたが、そのプラスアルファとして探索的臨床試験を実施するため、実際の開発期間で考えますと、必ずしも短縮になるとは限らないと考えられます。しかし、多くの候補物質について全てPhase Iを行い、更にスクリーニングすることを考えますと、総合的には短くなると考えています。

二つ目は、開発に必要な化合物量について、探索

Table 5 ICH型及び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×雄雌)	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

#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、MD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。

Table 6 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)
 - ・ 2kg 減少
 - ・ げっ歯類 96 匹 ⇒ 18 匹
 - ・ 非げっ歯類 40 匹減少

的臨床試験より広い条件での検討で、従来は約 2.5 kg の薬物を合成する必要があったものが、300~600 g で済みます。これはワンバッチの合成で賄えますので、かなりの減少です。また、げっ歯類動物を 96 匹必要としたのが 18 匹に減少できますし、非げっ歯類は 40 匹程度減らすことができます。

6.1.5 探索的臨床試験の意義 (Table 7)

探索的臨床試験の意義は、1) 早期に最適化合物を選択することによって新薬開発の効率化とコストの削減ができる、2) 薬効標的の妥当性の早期の確認により、合理的な医薬品開発を進めることができる、3) 薬効発現における種差及び個人差による問題への早期対応が可能となる、4) 失敗に終わる臨床試験への協力者を削減できる、これはボランティアの協力を無にすることが少なくなることです、5) 第 I 相以後における医薬品開発の成功確率の向上につながる、6) 動物使用数を削減できる、7) 結果として患者への新薬供給の迅速化につながる等があげられます。

その他にも、ヒト代謝物の早期評価、被験物質の標的受容体との結合性の検討、薬物動態プロファイル、薬物相互作用の検討、PK/PD モデリングのシミュレーション、非臨床病態モデルでの検討など、探索的臨床試験として用量範囲を広げることにより、非常に広い範囲で検討が行えると考えられます。

6.2 探索的臨床試験の法的、倫理的課題

探索的な臨床試験を行う際に法的、倫理的な問題

Table 7 探索的臨床試験の意義

- 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及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 I 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
- 8) ヒト薬物動態パラメータを複数化合物で比較する。
- 9) ヒト代謝物の早期評価
- 10) 被験物質の標的受容体との結合性
- 11) 薬効用量における薬物動態プロファイル
- 12) 薬物相互作用の確認
- 13) 結合性と作用の関連づけ、並びに PK/PD モデリングとシミュレーション
- 14) 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
- 15) ヒトにおける、生物学的なパスウェイの確認/薬効メカニズム活性
- 16) 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。
- 17) 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
- 18) 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）
- 19) 医薬品開発戦略の妥当性確認
- 20) 健常人と患者における、薬力学的反応感受性の差の同定

にはどのようなものがあるかも研究班で検討しました。

6.2.1 探索的臨床試験を実施する時期

探索的臨床試験は臨床研究で行うべきか、治験で行うべきかといった問題は、最初に MD 試験が提案された時から問題となっていました。研究班は、医薬品開発のために行われるヒト試験であるという点により、いわゆる今までの第 I 相試験以後の臨床開発と変わらないと考えました。治験として実施することにより、公的な審査を経て GCP の枠組みのなかで行われることとなり、その結果として被験者の安全や権利が保証されると共に、思いがけない事故が起きた場合においても、その適切な対応が可能となります。このような理由により、研究班として

は治験で行うべきと結論しました。

なお、探索的臨床試験を治験というかたちで実施するのであれば、厚生労働省があらかじめ意思表示をしておくべきと指摘がありました。

6.2.2 規制当局の治験届出の確認のあり方 (Table 8)

探索的臨床試験が治験としての扱いになれば通常の治験と同様に治験届の対象となりますので、総合機構に届け出る必要があります。その場合、総合機構がどういった基準で評価するかが問題となります。現在、ICHで臨床試験に必要な非臨床試験に対する考え方を検討しており、探索的臨床試験についての内容も含まれていますので、その検討結果が審査に反映されると考えています。

また、探索的臨床試験の場合、候補物質の複数の成分を同時に投与し、その中から良いものを選ぶといった考え方 (cassette dosing) を行う可能性もありますが、その扱い等を決める必要があると思われませんが、今のところ ICH では検討されていません。

6.2.3 探索的臨床試験の計画・実施

探索的臨床試験の実施について、GCP 省令がどれだけ厳しく適用されるかが問題になると思われま。例えば、治験薬 GMP をどの程度適用させるか、治験薬概要書の書き方、当局への安全性報告や総括報告書を作成する場合の質や量、更に記録の保管等が問題となります。また、規制当局が臨床試験実施者やスポンサーに何をどこまで望むか、更に薬事法、GCP の他関連規制の適用の仕方及びそうした試験を当局がどのように使うかを事前にどうやってアナウンスするかが問題となります。これらについては、現在、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構が前向

Table 8 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。

きに検討しているところです。

6.2.4 探索的臨床試験に対する当局のスタンス (Table 9)

探索的臨床試験を治験として扱う場合、申請資料中における扱いは、提出「して良い」のか、「しなければならない」のかといった何をどこまでしなければならないかとの考え方や、治験相談を受けるのか、更に GCP や GMP 等薬事法上の規制についても、どの程度適応するか今後厚生労働省や総合機構で検討しなければいけない事項と考えています。

6.2.5 被験者募集等のあり方における論点 (Table 10)

被験者の募集については、従来の第 I 相試験と同

Table 9 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「しなければならない」のか)
 - ・治験相談の受け方、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

Table 10 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 I 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、影響を受け易い者 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 I 相試験流か (自律・自己決定 or リバタリアニズム 等)? 等
 - 保険の対応 (への関与)

じ考えで良いのではないかと思います。ただし、スクリーニング的な色彩が強い臨床試験であることや、被験者の安全確保のためにどのような非臨床試験が行われたかについて、いかに一般の人に分かりやすく伝えるかといった配慮が必要です。

Table 11 に示すように、例えば、極めて低い危険性ということをごどのように伝達するか、「極めて低い」の程度を説明することはなかなか難しいので、その説明の様式を決めた方が良いと指摘されています。

6.2.6 利益相反に係る論点 (Table 12)

利益相反に関して、治験審査委員会や倫理委員会、実際に治験を実施する研究者またスポンサーとの間の関係について、他の臨床試験と同様に注意する必要があります。なお、治験審査委員会や倫理委員会が特殊な試験であることを理解し、治験の妥当性について正しく判断できることが必要です (Table 13)。

6.2.7 放射性同位元素 (RI) を使う試験での論点

探索的臨床試験では RI をヒトに投与することがありますが、RI をヒトに投与することについて日

Table 11 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)。

Table 12 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。

Table 13 治験審査委員会 / 倫理委員会

- 通常の臨床試験・研究における論点・留意点に加えて：
- 特殊な試験計画書、特殊な内容を理解し、被験者におけるリスク・ベネフィットを評価できる委員が必要。
 - ・ 委員の要件は? 委員会の構成は? 何名くらい?
 - ・ 先述の利益相反の論点： 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に対する配慮は? 情報公開はどこまで?
 - ・ 同意に係る意思決定に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) に対する考え方の整理

本では特殊な感情と事情があります。

放射性同位元素を用いた試験から得られる結果の価値の評価の仕方、安全性を論じる前提となる科学的知見については、何があれば十分かについて合意が必要です。また、現行の法規制が RI 投与の場合に障害となっていないか、障害になっているとすれば、いかにそれを回避するかを明確にする必要があります。なお、欧米では、RI 使用臨床研究に固有の懸念を審査する機関、例えばアメリカで RDRC、イギリスの ARSAC があり、その妥当性を検討し、その結果に基づいて臨床試験が行われていますので、そのような機関が日本でも必要であります。また安全性が確認された試験であることを、インフォームドコンセントの段階でいかに適切に協力者に説明するかが問題です。

Fig. 1 及び 2 は、RI 標識化合物を治験薬として用いた場合に関係してくる法規制についてまとめたもので、放射線障害防止法 (障防法)、薬事法及び医療法が複雑に絡みあっています。使用する RI 標識化合物の濃度や量によって法的に RI としての定義に該当するかどうかによっても扱いが異なりますし、使用する施設がどの法律のカテゴリーに属するかによっても異なります。法的に RI として定義されないレベルの標識化合物であっても RI 使用施設として登録されている機関で試験を実施する場合は、障防法が適用され、RI として定義される標識化合物に準じた扱いが要求されています。例えば、使用する病院が障防法で許可されている事業所か、医療

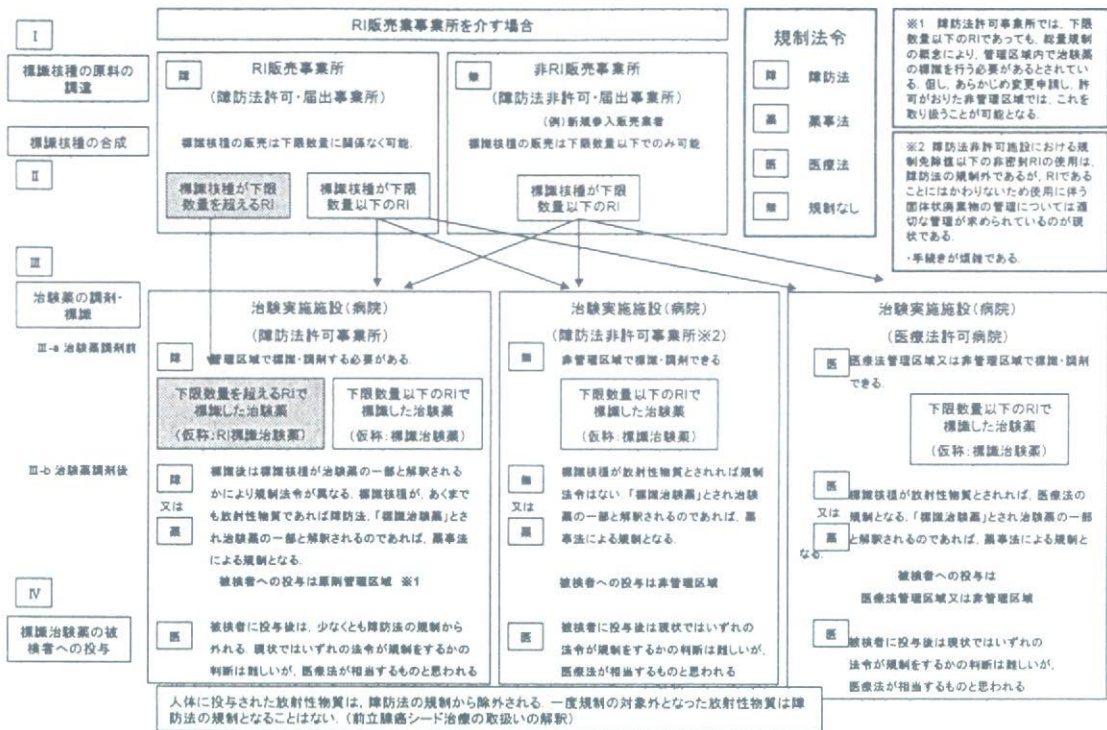


Fig. 1 探索的臨床試験用 RI 標識治験薬と法規制 (1)

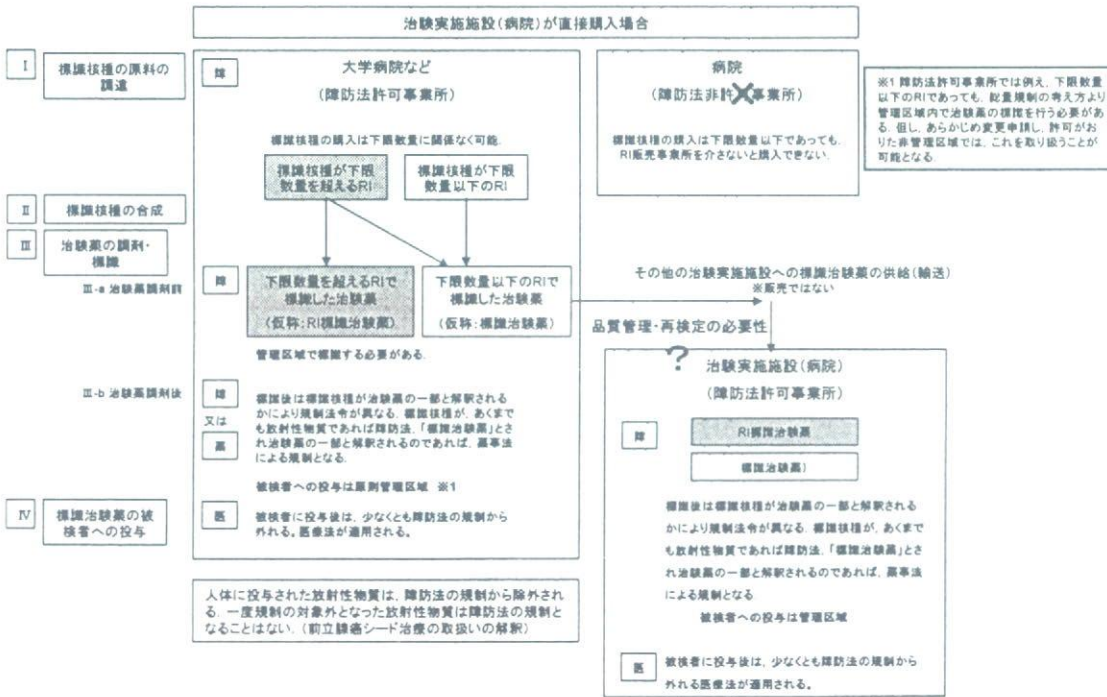


Fig. 2 探索的臨床試験 RI 標識治験薬と法規制 (2)

法の許可における病院であるかによって法律上の扱いが異なります。一方、試験が治験として見なされれば、薬事法の範疇に入り、放射線障害防止法の規

制からはずれるとの考えもあります。

6.2.8 RI 標識化合物を用いた臨床試験(まとめ)
このように、RI を用いた臨床試験に関しては

様々な法律が複雑に絡み合っていますが、探索的臨床試験を治験と定義し、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律的に定義することが、実際の臨床試験を実施しやすくするのに必要であると研究班では考えています。そうすべき理由は、探索型臨床試験の結果は申請時に医薬品の評価資料として使用されるとは限りませんので、「承認申請のための臨床試験データを作成する」との治験の定義にあてはまらないと判断される可能性があるからです。また、放射性治験薬の取扱いについても、薬事法及び医療法の厚生労働省の規制下で一元的管理を推進することが望ましいと考えます。放射性医薬品の製造及び取扱い規則第 1 条第 1 項での放射性医薬品の定義は「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」と改正し、その治験の対象とされている薬物についても放射性医薬品の定義に含めることにより、薬事法の範疇で使われるものについては障防法の適用外となり実施しやすくなります。

RI 標識化合物をヒトに投与する際には、被験者の安全を確保するため、第三者的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

の審議を受けることが望ましいと考えています。なお、現在薬物動態学会と臨床薬理学会の協力によって作られた医薬品開発支援機構（APDD）が RI 暴露についての安全性評価を行うようになり、活動を開始しています。

6.3 被験者の安全性確保

6.3.1 探索的臨床試験の実施に必要な非臨床試験

従来の ICH-M3 ガイドライン^{1,2)}に基づき、初めてヒトに投与する前の基準に関して、Table 14 に示すように様々な試験が要求されています。しかし、探索的臨床試験では投与量や投与期間が限定されることから、別の基準が必要です。そこで研究班では、MD 臨床試験の際に必要な非臨床試験について、欧米の動向を調査してまとめました（Table 15）。

6.3.2 I 型探索的臨床試験

I 型探索的臨床試験、すなわち、マイクロドーズでの単回投与試験に関しては、欧米では拡大型の単回投与毒性試験が要求されています。ただし、2007 年 5 月に開催された ICH-M3 会議では、この MD 試験を 2 種類に分類しています。一つは MD 試験を 5 回までの反復投与を可能とし、投与量の総計が 100 µg 以内の場合と、もう一つは、投与毎の最高

Table 14 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			
コアバッテリー	○		
薬物動態試験			
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	原則、臨床試験を超える長さの試験		
2週間	○		
1月以上			
局所刺激性試験	○		
遺伝毒性試験			
<i>in vitro</i> 変異原性試験	○		
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	○		
標準バッテリー		○	
生殖毒性試験			
雄性繁殖能試験			○
胎児試験	妊娠可能女性に投与する前（日本、EU）		
雌性繁殖能試験	妊娠可能女性に投与する前（日本）		

Table 15 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	毒性試験での用量レベルと評価指標
I型探索的臨床試験（マイクロドーズでの単回投与試験）**	適切な動物種を用いた臨床投与経路での拡大急性毒性試験***、（ <i>in vitro</i> 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100 μ g以下でかつ薬効用量の1/100を超えない。
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又はAUC）から10倍以上の安全域を2種の動物で確認することで、ヒトにおける安全性を確保する。
III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）	NOAEL (allometricで4倍以上、AUCで2倍以上の安全域を確保する。 毒性プロフィール
	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	最初の種の感度が十分であることを確認
	遺伝毒性試験	陽性又は陰性
	安全性薬理試験（コアバッテリー）	生命維持に肝要な機能
III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）	NOAEL (allometricで4倍以上の安全域、AUCで2倍以上の安全域を確認)。毒性プロフィール必要
	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	陽性又は陰性
	安全性薬理試験（コアバッテリー）	生命維持に肝要な機能

*: ICH-M3で検討中, **: ICH-M3会議(2007年5月)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, ****: ICHでは毒性が出ない時は暴露(AUC)の1/10まで。

用量を100 μ gとし、5回の合計が500 μ g以内の二つです。ICHでは、それぞれについて必要な非臨床試験の範囲について検討した結果、現在までの中間的な考え方では、合計で100 μ gを超えないMD試験のためには、静脈内投与あるいは臨床投与経路での拡大急性毒性試験を1種のげっ歯類で行い、Toxicokinetics (TK) データを集めること及び薬理作用の特性を適切な動物種で調べることを求めています。また、臨床投与経路での拡大急性毒性試験でRI標識化合物を投与する場合はその放射線暴露レベルの適切性が求められます。この拡大急性毒性試験について、日本は今のところ必ずしもその条件に合意しているわけではなく、特に懸念が無ければ病理組織学的検査は不要としています。

5回の合計が500 μ g以内のMD試験の場合は、TKと組織検索を含む7日間の毒性試験を1種のげっ歯類で行い、薬理作用の特性を適切な動物種で調べることで、Ames試験結果及び適切な受容体スクリーニング結果を求めることで暫定的に合意されています。RI標識化合物の場合の暴露評価は100 μ gまでの場合と同様です。MD試験で反復投与を可能であるように規定した背景には、MD試験をPETに应用する際に、同一被験者で何回か繰り返し投与することが必要であると考えられた事によります。

6.3.3 II型探索的臨床試験

同様にICH-M3会議の中間的結果では、薬効用量以下の臨床試験の単回投与試験では拡大急性毒性試験を2種の動物で行うこととTK測定による暴露データと*in vitro*での代謝の結果、局所毒

性の検討, Ames 試験, 安全性薬理試験のコアバッテリーが要求されます。この臨床試験での可能な最高暴露レベルはここで示しましたが, ICH では投与可能最大量 (maximum feasible dose) まで投与して毒性が出なかった場合にはその時の暴露量 (AUC) の半分まで臨床試験であげられるとしており, それに関しては日本も同意しています。

6.3.4 III型探索的臨床試験

臨床用量での単回投与試験については, ほとんど現行の ICH-M3 の考え方と変わりません。ただ最大耐量を明らかにすることは目的としていませんので, 想定される臨床用量以上に用量を上げることはありません。なお, 毒性プロファイルを明らかにし, 臨床試験での用量レベルは毒性試験で得られた NOAEL 及びそのときの AUC との比較で, それぞれ 4 倍及び 2 倍以上の安全閾を確保することが適当であると考えています。投与可能最大量まで上げて毒性が出ないような場合には, AUC の半分まで臨床用量を上げて構わないと規定しています。

臨床用量で反復投与する場合, ICH では 14 日間までは, 2 週間の反復投与毒性試験の結果に基づいて行うことで良いと合意されています。

6.3.5 拡大型単回投与試験実施の必要性

経口投与で MD 試験を行う場合の拡大型単回投与毒性試験の必要性について, 検討しました。拡大型単回投与試験では, 投与の 2 日目と 14 日目に組織病理学的な検査を行うことが要求されていますが, 検査の実施には時間も経費もかかりますし, 100 μg という低用量ではほとんど毒性が出ないと考えられますので, その試験の実施の必要性について疑問があります。

そこで, 今まで経口投与での致死量 (LD) が MD 試験で使用される用量の約 1000 倍である 2 mg/kg 以下の薬物について RTECS 等のデータベースを用いて検索し, それらの毒性を通常の単回投与毒性試験で予想できるか検討しました。

その結果, Table 16 に示すように MD レベル以下の用量, 約 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ での経口投与で致死毒性を現す低分子量物質は, Botulinum toxin, MCD peptide, TCDD の三種のみでした。なお, MCD peptide はハチ毒ですので経口投与で強い毒性が現れるとは考えにくいのですが, 今のところこれを否定するデータはみあたりません。また, MD レベル

の 100 倍の 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でも致死毒性を現すものも非常にわずかです。これらの毒性のほとんどは, 一般的な単回投与毒性試験での詳細な症状観察と薬理作用, 化学構造から予想されるものです (Table 17)。

一方, Table 18 は経口投与量の致死量の種差を示したものです。これはヒトで最も小さな LD を示した結果と動物で最も大きな LD を示した結果の比を表したものです。すなわち, 動物によって最大どの位致死量に差があるかを検討したもので, 中には 1000 倍を超えるものもあります。例えば, アプリントキシンはリシン類の一種ですが, ヒトと動物とでは約 100 万倍もの大きな差があります。ヒトでのデータが経口投与の値か否かは不明です。この値が事実とすれば, 動物実験からのヒト毒性の予測は不可能なため, 動物実験をいくら行っても意味がないこととなり, 毒性学に関する学識を基に化学構造と薬理作用から予測する他ありません。

Table 18 で 1000 倍以上の物質もありますが, 多くは 1000 倍以内に納まっています。したがって, MD 臨床試験の前に動物実験で 1000 倍までの用量で毒性を検討することが適切であると考えています。

すなわち, 経口投与での LD の種差については, 100 倍以上の場合もあるので, MD 臨床試験を行うための毒性試験の用量は, 動物実験で 1000 倍の 2 mg/kg まで投与し, それで作用があるかないかを検討した上で, ヒトで実施するかどうかを判断するのが重要ではないかと思います。ただし, 高齢者, 幼児, 遺伝的欠損のある人などのハイリスク患者はなるべく避けた方が良く, 何か思いがけない事象が起きた場合のために ICU を備えた施設で実施すべきでしょう。

6.3.6 トキシン類の非経口投与での毒性

(Table 19, 20)

MD 臨床試験では静脈内投与の場合, かなり低い用量で毒性を示すものがありますので, その毒性を調べるために, トキシン類について検討しました。なお, TDLo とは Lowest Tolerable Dose のことです。Shiga toxin は, 0.0031 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でかなり強い毒性が現れるものがあり, 致死量が 0.02 μg のものがあります。Shiga toxin A, B や Diphtheria toxin などの様々なトキシン類が MD レベル以下の非経口投与で腎毒性や消化器毒性, 呼吸器毒性, 肝毒性

Table 16 致死量が0.2mg/kg以下の物質

Substances		animals	route	LD(mg/kg)	Ref.
Botulinum toxin	LD50*1		po (?)	0.00001	C&D ³⁾
MCD peptide	LD50	rat	po	0.000647	内藤 ⁴⁾
TCDD	LD50		po (?)	0.001	C&D ³⁾
Abrin A toxin	LDLo*2	human	po	0.007	Sigma ⁵⁾
Abrin C toxin	LDLo	human	po	0.007	Sigma ⁵⁾
Lectin, from Abrus precatorius (Abrin A, Abrin C も同様)	LDLo	human	po	0.007	Sigma ⁵⁾
Abrins	LDLo	human	po	0.007	RTECS ⁶⁾
Saxitoxin	LDLo	human	po	0.010	鶴飼 ⁷⁾
Tetrodotoxin	LDLo	human	po	0.010	鶴飼 ⁷⁾
TCDD・14C, 2,3,7,8-	LD50	rat	po	0.020	Sigma ⁵⁾
Tetrodotoxin	LD*3	human	po	0.040	吉村 ⁸⁾
Amanitin	eLD*4	human	po	0.10	鶴飼 ⁷⁾
Chlordane	LDLo	woman	po	0.12	Sigma ⁵⁾
Dinophysistoxin-1	LD	mouse	po	0.16	内藤 ⁴⁾
Digitoxin	LDLo	cat	po	0.18	RTECS ⁶⁾ , Merck ⁹⁾
Saxitoxin	LD50	dog	po	0.18	RTECS ⁶⁾
Saxitoxin	LD50	rat	po	0.19	RTECS ⁶⁾
Okadaic acid	LD	mouse	po	0.20	内藤 ⁴⁾
Tetrodotoxin	LD50	cat	po	0.20	鶴飼 ⁷⁾
Digoxin	eLD	human	po	0.20	吉村 ⁸⁾

*1: 50%致死量, *2: 最低致死量, *3: 致死量, *4: 推定致死量

等の毒性が現われます。

欧米で拡大型臨床の単回投与毒性試験が要求されているのは、臓器毒性の評価に必要なためですが、適切なタイミングで血中酵素、尿中酵素、血液像を調べることで、肝臓、腎臓、血液毒性を検出できます。毒性が起こると懸念される場合には当然、病理組織学的検査が必要と考えます。

これらのトキシンの多くはタンパク性のものです。新規作用機構の薬物やタンパク製剤の静脈内投与では、MDレベルでも強い毒性を現す場合がありますので、慎重な対応が必要です。一方、静脈内投与試験の場合は、経口投与の場合と比べ、種差はかなり小さいと思われます。したがって、動物実験を行う際にはMDレベルの100倍くらいまで行えば十分な情報が得られると考えられます。

6.3.7 薬効用量の推定方法

探索的臨床試験では非臨床試験結果から薬効用量を推定し、それに基づいて試験実施用量が決まります。したがって、探索的臨床試験の前に科学的に妥当な薬効用量推定方法が定まっていなければならま

せん。その推定方法は、① *in vitro* での薬理作用の発現濃度、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 類薬の情報、等を用い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いて推定するのが良いと考えています。

6.3.8 MD試験結果の臨床用量でのPK予測性 (Table 21)

MD試験で得られた薬物動態データが本当に薬効用量でのヒトの薬物動態を反映しているかということに関して、日本薬物動態学会は、トランスポーターのKm値や代謝酵素のKm値など低いところでは線形となるのは当然なので、100倍ぐらいの差があっても外挿できるとコメントしています。ただし吸収段階のトランスポーターで飽和が起きてしまうなど、予想できない事態が生じることもあることも示され、その場合は線形性からはずれるとしています。

6.4 被験物質の品質確保

6.4.1 治験薬GMP

医薬品開発を促進するための探索的臨床試験を意

Table 17 まとめと考察

- 0.02mg/kg 以下の経口投与で毒性を現すとの報告には信頼できないものが多い。
 - 致死量がマイクロドーズ試験の用量の約 100 倍である 0.2mg/kg 以下の物質は少ない。特に、 $2\mu\text{g/kg}$ 以下は TCDD と MCD peptide, および Botulinum toxin のみであった。2–20 $\mu\text{g/kg}$ は Abrin toxin と Saxitoxin, Tetrodotoxin のみであった。20–200 $\mu\text{g/kg}$ は Amanitin, Dinophysistoxin, Okadaic acid, Methylphenidate, Digoxin, 及び Digitoxin のみであった。
 - これらの多くは、詳細な症状観察を含む、通常の単回投与毒性試験あるいは安全性薬理試験で検出できる。
- 経口投与での MD 臨床試験のためには通常の単回投与試験で良い(?)。

味あるものにする、また、被験者の安全とデータの信頼性を確保するために、GCP 下で行われる臨床試験の被験物質は GMP 基準¹⁰⁾ に則って、試験で用いられる被験物質の品質が保証されていなければなりません。治験薬 GMP の目的は、「治験の信頼性の保証」、「将来の市販製品への一貫性、同一性」であり、将来、その製品が市販された場合、治験薬

と市販後製品との間の一貫性及び同一性を保証し、製品の有効性や安全性を確保すること、そして「被験者の保護」、すなわち臨床試験段階で被験者を保護するために治験薬の品質を保証することです。

それぞれの目的の適用の可否を伝統的な臨床第 I 相から第 III 相試験で考えますと、「被験者の保護」と「治験の信頼性の保証」については、治験段階によらず必要ですが、「将来の市販製品への一貫性又は同一性」については、臨床第 II 相に用いられる被験物質は市販製品への高い類似性を求められ、第 III 相では、市販製品への同一性が求められます。しかし、探索的治験の目的は、開発候補の選定であり、その後の開発に直接つながるものではありませんので、探索的治験の被験物質においては「将来の市販製品への一貫性又は同一性」の保証は必要ないと考えられます。

研究班としては、医薬品開発の初期段階では被験物質の製造量は少なく、また製造方法が確定してない場合が多いため、今までの治験薬 GMP の考え方を一律に適用するのは望ましくないと考えています。治験薬の品質は臨床開発の段階を追って整備されていくものであり、特に探索的臨床試験の場合は、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と考えていま

Table 18 経口投与での致死量の種差

経口投与での致死量の種差 (mg/kg)	ヒト LDLo	マウス LD50	ラット LD50	イヌ LD50	動物/ ヒト
Botulinum toxin A*	2.14	81.4	96		44.86
Abrin A toxin	0.007	6638			948286
Digitoxin	0.071		56	0.5	789
Cantharidin	0.28	1		60	214
Colchicine	0.4	5.886	2.5		15
Methadone HCl	0.5	70	95		190
Aminopyridine 4*	0.59	658	1050	3700	6271
Alphaprodine HCl	1.4	68	90		64
Arsenic (III) oxide	1.429		40		28
Fluoroacetamide	2		5.75		2.9
Sodium metaarsenite	2		41		21
Thallium(I) sulfate	2.166	35	16	16	16
Emetine	2.941	12	12		4.1
Warfarin	6.667	323	1.6		48
Barium carbonate	11		418		38
Aconitin	28	1			0.04
Chlordane	29		283		9.8

*: Unit/kg

Table 19 トキシン類の経口及び非経口投与での毒性 (Table 16に記載したものを除く)

トキシン名	動物種	LDの種類	投与経路	LD($\mu\text{g}/\text{kg}$)	備考
Shiga toxin 2	Mouse (妊娠 5 日)	TDL ₀ * ¹	iv	0.0031	着床後死亡 (e.g., dead and or resorbed implants per total number of implants)
Shiga toxin 2	Rat	TDL ₀	iv	0.010	腎尿細管変化 (including acute renal failure, acute tubular necrosis). Urine volume increased. Weight loss or decreased weight gain
Shiga toxin 2	Rat	LD	iv	0.020	腎尿細管変化 (including acute renal failure, acute tubular necrosis)
Shiga toxin 1	Rat	TDL ₀	iv	0.040	Urine volume increased. Fluid intake. Weight loss or decreased weight gain
Shiga toxin 1	Rat	LD	iv	0.100	腎機能抑制
Toxin A, Clostridium difficile	Mouse	TDL ₀	po	0.240	消化器: Hypermotility, diarrhea
Clostridium difficile toxin B	Mouse	TDL ₀	po	0.240	消化器: Hypermotility, diarrhea
Diphtheria toxin	Child	LDL ₀	Parenteral	0.488	呼吸器: Consolidation. 腎尿細管変化 (including acute renal failure, acute tubular necrosis). 皮膚腐食
Toxin, aphanizomenon flos-aquae (algae)	Mouse	LD50	ip	10.0	呼吸器: Dyspnea
Toxin BE 4 (Microcystis aeruginosa)	Mouse	LD50	ip	25.0	血液凝固因子変化
Staphylococcal enterotoxin B	Monkey	LDL ₀	iv	25.0	消化器: Nausea or vomiting, 内分泌: 高血糖, 低血糖
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	LD50	ip	32.5	行動: Somnolence (general depressed activity)

*1: 最低耐量

す。また、探索的な臨床試験の場合には、ワンバッチの被験物質で行うということを前提としていますので、バッチの品質が一貫して同じものであることを証明することは、必ずしも必要ないということです。

以前より欧米では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方で、GMP 基準の柔軟な運用を行っています。一方、日本ではかなり厳格に適用されていますので、そのままでは MD 臨床試験や探索的臨床試験を行

う際に障害になると考えています。

6.4.2 RI 標識体の品質について

通常 MD 試験では、 10^{-18} という極めて少量の RI 標識体しか使用しません。PET の場合でも使われる量は少なく、標識体の寿命は長くても 2 時間以内と極めて短いものです。そのような標識体について GMP に則って品質を保証することは困難ですので、標識体の特性に応じて確認試験を行うということでは十分ではないかと考えています。もちろん被験者の安全確保は非常に重要ですので、それを保証するた

Table 20 強毒性トキシン類の毒性徴候

トキシン名	動物種	LDの種類	投与経路	LD(ug/kg)	備考
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Mouse	LDLo	ip	43.0	肝臓 Changes in liver weight, 血液 Changes in serum composition (e.g., TP, bilirubin, cholesterol), 生化学 Multiple enzyme effects
Gymnodimine	Mouse	TDL0	ip	44.5	末梢神経 Flaccid paralysis without anesthesia (usually neuromuscular blockage)
Toxin, blue green alga, Microcystis aeruginosa	Rat	LD50	ip	50	肝炎 (hepatocellular necrosis), zonal, 泌尿器 Changes in tubules (including acute renal failure, acute tubular necrosis)

Table 21 マイクロドーズ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より引用)

めの設備能力やその洗浄度が維持されること，また微生物汚染がないことを確認した上で試験を実施する必要があります。

6.4.3 治験薬 GMP への現状認識

現行の治験薬 GMP は医薬品 GMP と比較して不整合なところがあり，国際調和からも大きくはずれられているといわれています。通常の治験においても，現行の治験薬 GMP を適用するのは困難であると研究班では認識しています。

6.4.4 治験薬 GMP 実行上の課題

日本での治験薬 GMP は，Table 22 に示すような問題が指摘されています。

例えば，治験段階によらない一律な適用が行われており，開発の初期の段階としては厳しすぎる規制となっていますが，開発の後期では緩過ぎるのではないかという指摘があります。

一般的な GMP 規制では，治験薬製造に関してバッチ毎の同一性を示すためのバリデーションを行う

Table 22 治験薬 GMP の実行上の課題

- 治験段階によらない一律な適用
- 治験薬 GMP 三役（治験薬品質管理者，同製造管理責任者，同品質管理責任者）の設置の義務づけと治験薬品質管理者による出荷承認
- 治験薬製品標準書の設定と固有名称による SOP の設定
- 恒常性を伴わない治験薬製造に対する「バリデーション」の義務があるが，「ベリフィケーション」の概念の欠落
- その他の国際的不整合

必要があります。しかし，前述したようにワンバッチでしかないことや RI 標識化合物の特性などを考えれば「ベリフィケーション（確認）」といった概念を GMP の中に入れていくのが良いと指摘されています。

その他にも様々な国際的な不整合がありますので，それに対する対応がこれから求められると考えています。

7. 平成 19 年度の計画

本研究班は，平成 18 年度に 1 年の期間で特別研究のために組織されましたが，平成 19 年度も新たな計画としてテーマが採用されましたので，同じメンバーで研究班を組織し，Table 23 に示すような検討を行う予定です。

具体的には，国内での議論は ICH の議論と若干ずれているところがありますので，整合性を図ることを考えています。ICH では 5 月の会議のあと，

Table 23 平成19年度計画

- MD 試験ガイドライン案の作成
(適用範囲についての検討)
- 探索的臨床試験ガイドライン素案の作成
- 治験薬 GMP についての検討

次回は10月に横浜で開催される予定ですので、横浜でステップ2に達することを目標に作業を進めています。ステップ2の段階で最終的に探索的臨床試験そのものの定義や分類が確定し、そのために必要な非臨床試験の範囲が確定しますので、それに合わせて国内の指針も変えるべきと考えています。

3項で述べたように、総合科学技術会議で2007年夏を目途に検討することを指示されましたので、それまでにMD臨床試験のガイドラインの案の作成を進めていく予定です。今のところ、どこまで探索的臨床試験の考え方を適用するかについて、研究班としての結論はまだ出ていません。ICHのM3のガイドラインではバイオテクノロジー産物はその適用外で、一般的な医薬品及び低分子のタンパク化合物について適用するとの考え方で検討を進めています。米国のe-INDのガイドラインのようにバイオテク産物にも適用するかは今後の検討課題です。

ガイドライン素案に関しては、東京大学杉山雄一

先生らのグループに精力的に検討していただき、作成していただきました。感謝します。

文 献

- 1) 厚生省医薬局審査管理課長：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、医薬審第1019号、平成10年11月13日。
- 2) 厚生省医薬安全局審査管理課長：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について、医薬発第1831号、平成12年12月27日。
- 3) Casarett & Douls 5th ed. (2001).
- 4) 内藤裕史著：中毒百科，南江堂 (2001)。
- 5) The Sigma Aldrich Library of Chemical Safety data, ed II. (1988).
- 6) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS).
- 7) 鶴飼 卓：急性中毒処置の手引き第3版，日本中毒情報センター編，薬業時報社 (1999)。
- 8) 吉村正一郎：急性中毒情報ファイル第3，廣川書店 (1996)。
- 9) Merck Index 13th ed. (2001).
- 10) 厚生省薬務局長：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，薬発第480号，平成9年3月31日。