

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
平成19年度～平成21年度分担研究報告

小児治験ガイドラインについての研究

分担研究者：中村 秀文（国立成育医療センター治験管理室長）
研究協力者：清水 裕子（国立成育医療センター病院看護部副看護師長治験リサーチナース（平成19～20年度））
林 良子（神奈川県立こども医療センター薬剤部・治験管理室CRC（平成19～20年度））
宮前由里恵（国立成育医療センター（平成20～21年度））
渡部 静（国立成育医療センター（平成20～21年度））
石渡 裕子（神奈川県立こども医療センター（平成20年度））
山崎美智子（大阪府立母子保健総合医療センター（平成20年度））
吉田 陽子（東京都立清瀬小児病院（平成20年度））
荻島美奈子（国立成育医療センター（平成21年度））
高橋 仁美（国立成育医療センター（平成21年度））
栗山 猛（国立成育医療センター（平成21年度））

研究要旨

初年度、小児治験実施上の問題点と各施設の取り組みについての調査を実施し、他施設の小児治験CRCとの連携・意見交換を行った。また、小児のドラッグラグ解決と小児医薬品開発推進に向けての取り組みを行った。

調査結果から小児治験をスムーズに進めるために行うことができる様々な工夫があきらかとなり、それらを取りまとめて、第7回CRCと臨床試験の在り方を考える会議で林が発表し、参加した治験関係者と情報共有し意見交換を行った。

他施設の小児治験CRCとの話し合いでは、各施設における取り組み・工夫などについて情報交換・意見交換が行われ、メーリングリストを活用した情報共有と、各施設におけるアセント文書などのひな形の共有等を手始めに、より具体的な取り組みを進めていくこととした。

未承認薬使用問題検討会議、小児薬物療法検討会議、医師主導治験などの成果が徐々に始まっており、また治験の中核病院・拠点医療機関として小児関連施設の整備も始まっている。これらインフラ整備と平行して、欧米で導入されているような治験推進策の策定、審査体制の強化が行われる必要があると考えられた。

つづいて平成20年度は、「新たな治験活性化5カ年計画」による拠点医療機関3施設のCRCと小児治験における説明文書、特にアセント文書統一フォームの検討を行った。さらに、他施設の小児治験CRCとの連携を継続し、小児治験・臨床研究支援体制整備についての情報交換・意見交換などを行った。

アセント文書については、基本的考えをまず共通認識としたうえで、年齢わけ、使用する漢字のレベルなども検討し、各施設からの意見を尊重しつつ、概ね合意の上で統一したものを作成した。今年度4施設で実施した治験でも統一した文書を用いたが、IRBで大き

な修正は指摘されなかった。ひきつづいて内容の妥当性の検討、様々な治験にあった内容の検討などを進める必要があると考えられた。

他施設の小児治験に関わるCRCとは年に一回会合を開いたが、平成20年度は10月11日に第3回を開催し、1) 施設での問題点、2) 治験以外の臨床研究へのかかわり、3) アセント文書の統一・公開について、4) 実施予定治験の情報共有、国際治験への対応、等について情報交換・意見交換を行った。また4施設でテレビ会議を実施できるようになったことから、これも活用しており、より具体的な連携が必要と考えられた。

欧米では、小児治験推進策が法令化され、インフラ整備やガイドラインの整備も進んでおり、より本格的な取り組みが必要な時期が来ていると考えられた。

最終年度平成21年度に至り、継続して行ってきたインフォームドアセント文書の検討においては、その検討の背景理論を整理し、また案の内容に専門家による評価を受けた。発達理論をもとに考えて作成した点について指摘はなかった。さらに複数施設での検討を経て、改善し、対外的に公表する予定である。

海外の専門家との情報交換・意見交換により、ガイドライン作成も念頭においた国際連携を進め、海外での取り組み情報を調査した。WHOも含め、ここ数年で様々な活動を進めており、先進国のみならず発展途上国も含めた小児医薬品開発のスキーム作りが進んでいることが明らかとなった。この中でアジアでの連携も進みつつあるが、中国や韓国なども積極的であり、今後数年が日本がそのリーダーシップを取れるかどうかの分かれ目であると考えられた。さらなる情報収集・意見交換を進め、また小児医薬品開発の国際舞台での日本の役割を拡大することが、我が国における小児医薬品開発推進に役立つことが明白であり、今後さらに活動を進めることが重要であると考えられた。

キーワード：小児、ICH E-11、アセント、治験、国際連携

医薬品情報の国際規格開発に関する研究

研究分担者：岡田美保子（川崎医療福祉大学教授）

研究要旨

近年、欧米では国レベルあるいは地域レベルで、医療情報の相互運用性を高めるための標準化が強く推進されており、様々な行政機関で横断的に医療情報を共有する必要性から、国家レベルの規格を行政上の要件として指定する方向にある。これを背景として、ICHでは標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携して仕様を開発するSDOプロセスのパイロットを開始した。医療情報分野では多様な領域にわたる共通性のため、情報を抽象化するモデリング技術が導入され一般性の高い標準が研究開発されている。国際的SDOが目指す方向は、実装の自由度をできるだけ損なわない汎用性の高い標準化である。これに対しICHの求めるメッセージは実装仕様である。本研究では、平成19年度、SDOプロセスを中心として、医療情報の国際的標準化の流れの中でのICHメッセージについて考察した。医療情報の標準化においては、特にEHR（Electronic Health Record、生涯電子保健医療記録）をコアとして標準化の努力がなされている。EHRは医療施設内だけでなく、医療施設をわたり、地域や国をわたり、継続的な医療提供を支え、最終的には生涯継続可能な医療記録を目指すものとされている。同時に欧米では、医療行政において医療情報の相互運用性を高めるための標準化が推進されており、米国ではHL7の仕様を用いることが必須となり、EUでは電子仕様を用いる場合はCENの規格であることが求められている。そこで、ICHでは標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携してSDOプロセスとよばれる手順により、メッセージ開発を行うこととなった。本研究では、平成20年度は、国際的な動向調査に基づいて、最初にSDOプロセスの手続き上の課題について、続いて国際的診療情報の標準化とICHで用いる医薬品情報電子メッセージの関わりについて考察することとした。医療の情報化が急速に進む今日、医療情報の標準化が急務となっている。医療情報の標準化を担う国際的な標準開発団体として、ISO、CEN、HL7がある。医療情報標準化は、一つの医療施設内だけでなく、医療施設、地域、国をわたり継続的な医療提供を支え、異なる応用領域間での情報の互換性を可能とするため医療情報システム間の相互運用性を目指している。欧米では医療行政において医療情報の相互運用性を高めるための標準化が推進されており、米国ではHL7の仕様を用いることが、EUでは電子仕様を用いる場合はCENの規格を用いることが求められている。こうした国際的な標準化の動向の中で、ICHでは標準開発団体（SDO：Standard Development Organization）と連携してSDOプロセスとよばれる手順によりメッセージ開発を行うこととなった。本研究では、平成21年度は、国際的な医療情報標準化と医薬品情報電子メッセージの関わりについて考察した。

キーワード：HL7、ISO、CEN、医療情報の標準化、SDOプロセス

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大野泰雄	治験における新しい手法－マイクロドーズ臨床試験－	渡邊裕司	GCPハンドブック 医薬品の臨床試験の実施基準 第4版	じほう	Japan	2009	23-32
大野泰雄	非臨床試験法をめぐる新たな流れ－JaCVAMの活動を中心に－	財団法人日本薬剤師研修センター	医薬品GLPガイドブック	薬事日報社	Japan	2009	6-31

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大野泰雄	マイクロドーズ臨床試験指針と早期探索的臨床試験への期待	第29回日本臨床薬理学会年会記録	40(3)	89-90	2009
Okahashi N, Ikeda T, Kai S, Komatsu S, Matsui H, Yamashita Y, Yamamoto K, Sagami F.	The predictivity of preliminary embryo-fetal development (EFD) studies: results of a retrospective survey in Japanese pharmaceutical companies.	J Toxicol Sci	35(1)	21-31	2010
Yoshida M, Watanabe G, Suzuki T, Inoue K, Takahashi M, Maekawa A, Taya K, Nishikawa A.	Long-term treatment with bromocriptine inhibits endometrial adenocarcinoma development in rats.	J Reprod Dev	55(2)	105-9	2009

3 治験における新しい手法

—マイクロドーズ臨床試験—

1 はじめに

医薬品開発のなるべく早期にヒト試験を行い、最適化合物を選択し、第Ⅰ相から第Ⅲ相の臨床試験段階での成功率を上げることは、開発経費を節減するとともに、有用な医薬品を1日も早く患者に届けるためにきわめて重要である。欧米では医薬品開発を促進するためマイクロドーズ臨床試験（MD試験）をはじめとする探索的臨床試験を導入するなど、国レベルで積極的な施策を採ってきた^{1,2)}。一方、わが国においても、2006年3月に「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」が日本薬物動態学会から提出され、また、総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会が、臨床研究を効率的に進めるための手法として、マイクロドージングなどの新しい技術の導入に向けて検討すべきであると指摘した³⁾。その結果、平成20年6月3日に薬食審査発第0603001号「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」が通知され、わが国においてもMD試験が導入された。本稿では、これを紹介するとともに、その意義と問題点について解説した。

2 マイクロドーズ試験の定義とその目的

MD試験についてのガイダンスの骨子は、欧米ですでに導入されていたものとはほぼ同じで、「マイクロドーズ臨床試験とは、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を超えない用量または100 μg 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することにより行われる臨床試験をいう」と定義された。

その目的は、「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ことである。具体的には、被験物質の吸収や血中動態、排泄特性、ヒトにおける代謝物プロファイル等を明らかにすること、分子イメージング技術を用いて被験物質の体内における局在に関する情報を得ること等である」とされた。MD試験を医薬品開発の初期に実施し、薬物

動態学的に適正と思われるものを選択しておくことにより、その後の臨床開発において、体内動態が原因で開発が失敗する可能性を削減できるものと期待される。また、分子イメージング技術と組み合わせることにより、ヒトでの体内分布の様子が明らかになり、ヒト組織を用いた *in vitro* 試験結果と組み合わせることにより、標的部位での薬力学的作用の推定も確かになると思われる。

3 MD 試験実施に必要な非臨床試験

MD 試験の実施に際しては、拡張型単回投与毒性試験を実施するとともに、局所刺激性と適切な *in vivo/in vitro* 試験による、治療標的に関連した薬理作用、主たる薬理作用、および薬効発現量を明らかにしておくことが必要である。遺伝毒性試験は必ずしも要求されない。

拡張型単回投与試験でよいとした理由は、いままでに蓄積された化学物質などの毒性データによれば、MD 試験で使用される 100 μg という用量で重篤な毒性を現す低分子化合物はほとんどないこと、また、あったとしてもそれらの毒性は単回投与毒性試験で検出可能なものであることによる。主たる薬理作用とは、薬理作用の延長による毒性を未然に防止するために明らかにすることを求めているものである。その薬理作用はスクリーニングの段階で当然明らかになるものである。また、適切な毒性試験動物種の選択にも資するものである。

遺伝毒性試験を必要ないとしたのは、たとえ遺伝毒性物質であっても特定の化学構造のものをのぞき、0.15 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以下であれば、ほとんどの物質について一生涯摂取しても発癌リスクの増加は $1/10^6$ 以下とみなすことができることから、実質的に安全であるとみなすことができ⁴⁾、1 カ月以内の反復投与試験であれば、120 $\mu\text{g}/\text{day}$ 投与でも $1/10^6$ のリスクを超えない確率は 93% であると積算されたことによる⁵⁾。

MD 試験のために行われる拡張型単回投与毒性試験は、通常、1 種類のは乳類の雌雄を用いて行われ、予定臨床投与経路での最大無毒性量 (NOAEL) および最小毒性発現量を確立するか、または適切な安全域 (通常、体表面積換算で 100 倍以上) を確立するように用量段階が設定される。観察期間は 2 週間で、毒性徴候の種類、程度、発現、推移および可逆性について、用量および時間との関連で観察記録される。また、適切な時期 (通常、投与翌日および 2 週間の観察期間終了時) に血液検査、血液生化学検査および病理組織学的検査が行われる。

ヒトと動物との間の重篤な毒性発現における種差の程度は体表面積換算で、せいぜい 100 倍程度である⁶⁾。バイオ医薬品やリシン類、ヒトミトコンドリアに特異的に作用する fialuridine⁷⁾などのように、これ以上に大きな種差を示すものもある。それらについては、一般的な動物実験結果からのみでは適切な予想は不可能である。化学構造や薬理作用からそのような可能性を考察するとともに、ヒト組織やヒト型標本を用いた検討結果も踏まえて適切な動物種を選択すべきである。また、必要に応じて、静脈内投与試験を行うことも有用と考えられる。

4 MD 試験実施の意義

MD 試験の実施により早期に最適化合物を選択できることは、新薬開発の効率化とコスト削減につながるとともに、以下に示すような意義があると考えられる。

4-1 開発早期における薬物動態情報の獲得

MD 試験では、被験物質を放射性同位元素 (¹⁴C) で標識し、ヒトに投与し、血漿あるいは尿中の未変化体や代謝物を調べることにより、消化管吸収 (BA) や血中動態 (C_{max} , $t_{1/2}$)、排泄経路と排泄速度 (CL)、主要代謝物、およびプロドラッグの活性化などの薬物動態プロフィールやマスバランスを検討することが可能である。

最近では高感度の LC/MS/MS を利用することにより RI で標識しない被験物質でも MD 試験における動態の観察が可能になってきている。また、¹¹C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁸F などによって標識した被験物質あるいは指標薬物をヒトに投与し、PET で測定することにより、臓器・組織内での分布状況を画像により経時的に検討することが可能である。これらの技術により、薬物動態が原因となる薬効や毒性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が可能である。

4-2 候補物質評価の迅速化

海外の大手製薬会社数社による検討では、探索的臨床試験の実施により、例えば、前臨床試験の開始から臨床移行の決定に 8~9 カ月の時間短縮、化合物選定まで 6~9 カ月の時間短縮、あるいは開発方針決定まで 3~4 カ月の短縮ができるとされた⁸⁾。ただし、従来の第 I 相から第 III 相までの開発ステップは変わらず、新たな臨床試験段階が加わることから、最初の化合物が

成功した場合と比べれば、開発全体の期間はむしろ延長することになる。

なお、MD 試験においては、毒性が現れる懸念がきわめて低いことから、感度の高い分析法があれば、類似した構造をもつ複数の候補物質を同時に投与し（いわゆるカセットドージング）、それらの薬物動態的特性を同時に同じ被験者で比較し、最も動態特性の良い化合物を選択することも考えられる。これが可能となれば、医薬品候補物質のヒトでの評価効率がさらに高まるが、このような応用の可否については、まだ行政機関より考えが示されていない。

4-3 少量の被験物質で評価が可能

従来の IND 申請（Investigational New Drug Application）では最低でも数 kg の被験物質の合成が非臨床試験と第 I 相試験のために必要であった。毒性が弱い被験物質をヒトにはじめて投与する前の非臨床試験のために、従来の ICH-M3 の基準では 500 g 以上の被験物質が必要であった⁸⁾。しかし、MD 試験のための拡張型単回投与毒性試験における最高用量については、十分な安全域が保たればよいとされている。すなわち、ラットを用いる場合の筆者の試算では、体表面積あたりの用量で、MD 試験で使用される用量（約 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の約 1,000 倍の用量である 10 mg/kg を最高用量として単回投与毒性試験を行った結果をもとに MD 試験を実施することが可能であることから、ラットの体重を約 300 g、用量を 0, 2.5, 5, 10 mg/kg の 4 群で、1 群あたり 5 匹、対照群と最高用量群では投与翌日の病理学検査のための動物をそれぞれに加えるとして、動物使用数は雌雄あわせて 60 匹であり、被験物質使用量は単純計算で約 100 mg、すなわち、必要量はせいぜい 0.5 g 程度と思われる。

医薬品開発の初期段階では、多量の被験物質合成は大きな負担であり、少ない被験物質で臨床試験が可能であることは大きな意義がある。また、MD 試験の場合では 1 ロットでの合成で非臨床試験から MD 試験に必要な被験物質を確保できることから、GMP で通常求められる複数ロット間の品質の恒常性（一貫性）を保証するためのバリデーションが不要であり、治験の早期実施のために大きなメリットがある。

4-4 中止となる臨床試験の減少

医薬品開発においては、臨床試験は不可欠であるが、なるべく成功確率を高め、志願者の協力に応える必要がある。しかし、従来の開発スキームでは、第 I 相以降の臨床試験段階での成功確率はおおよそ 1/10 とされている。結果として、多くの志願者による協力が実を結んでいない。これを改善するた

第 I 章 GCP の概要

めに、医薬品企業および国は最大限の努力を行う必要がある。ヒト由来組織やヒト型酵素などを用いることにより、薬物動態が原因となる脱落例が減少するなどの改善がみられてはいるが、依然、非臨床試験結果とヒトでの結果との間には大きなバリアーが存在する。MD 試験の実施は、薬物動態の原因による第 I 相以降の臨床試験段階での失敗確率の減少が見込まれる。

4-5 動物実験に関する 3R の尊重

従来の指針では、ヒトにはじめて投与する前に、げっ歯類および非げっ歯類動物を用いた 2 週間の反復投与毒性試験が必要である。今回のガイダンスでは、MD 試験を 60 匹程度の動物を用いた拡張型単回投与毒性試験に基づいて、実施することが可能であり、従来の第 I 相試験前に必要な動物数（単回投与毒性試験と反復投与毒性試験をあわせて、非げっ歯類は約 34 匹以上、げっ歯類は 100 匹以上）と比べ、大幅な削減が可能である。

4-6 医薬品候補物質の価値向上

薬理試験でスクリーニングされた被験物質が、薬物動態学および薬力学的にヒトでも有望であることが示されることにより、その薬物の成功可能性が高まり、それ以後の開発資金調達が容易になる。現在の新薬シーズ作成の中心を担っている創薬ベンチャーにとっては、本格的な臨床試験実施のための情報が少ない費用で得られることは、きわめて有効であると思われる。

5 MD 試験実施に必要な考慮事項

5-1 放射性同位元素 (RI) 標識体の志願者への投与

RI 標識体を用いる場合には、放射線被曝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必要がある。AMS を用いた MD 試験では、放射線曝露のレベルは放射線障害防止法で定められた基準より低くとも、有用なデータを得ることが可能である。しかし、RI 標識化合物をヒトに投与し、代謝やマスバランスに関するデータを得ることは、いままでわが国では行われてこなかったことから、第三者の独立した委員会において適切な曝露評価を行うことにより、被験者への安全性についての懸念を除くことが望ましい。

RI 投与臨床試験は代謝物の同定やマスバランスの測定など、医薬品開発や承認審査において重要な情報を得ることに役立ち、今回のガイダンスにより、その一歩が示されたことはきわめて重要である。不必要な摩擦を避け、

社会に受け入れてもらうためには、適切な手続きを踏み、被験者の安全を十分に確保したうえで進めることが望ましい。なお、今までの欧米の長い経験で、より高いレベルの RI 標識化合物であっても、IARC の基準に従うことにより、安全に投与できることが明らかになっている。このようなレベルでは、シンチレーションカウンターなどのような、より一般的な機器により有用なデータの取得が可能であることから、欧米並みの RI 投与試験が日本でもさらに普及することが望まれる。

5-2 被験物質の品質確保

治験においては、その信頼性確保と被験者保護の立場から、また、一連の臨床試験間および市販後製剤との一貫性または同一性を確保するため、被験物質は GMP⁹⁾に基づいて調製されたものでなくてはならないと定められている。MD 試験も薬事法に基づく治験として位置づけられており、GCP を遵守して行う必要がある。わが国における GMP に基づく品質確保の手続きは一律的かつ煩雑であり、欧米で行われているように開発段階に応じて規制を強めていくような形に改善しなければ、医薬品開発の促進につながらないとの意見があった。今回、MD 試験のための被験物質の品質確保については、非臨床試験で用いたものと同一ロットで実施することが可能であることから、大量生産を繰り返し実施することを前提とした従来の重厚なバリデーションを行わなくともよいとの考えが示された。PET に用いられる RI 標識化合物については、半減期がきわめて短い核種が用いられ、最終製剤で確認できる検査項目には限界があることから、ガイダンスでは以下のような考え方が示された。

- ① 標識前の化合物（前駆体）の純度を確認する。
- ② 放射性標識体および非標識化合物をそれぞれ合成し、LC や LC/MS などを用いて、両者の保持時間が一致することの確認や不純物の有無や相違、放射化学的純度について検討する。
- 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 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。
- ⑤ 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。

5-3 治験薬の交付手続き

治験薬の交付は、従来の GCP 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」とされていた（平成 20 年 2 月 29 日付の改正でこの項削除）が、MD 試験においては、放射性標識体の合成などの被験物質の製造およ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。そこで、このような場合が上記の「やむを得ない事由」として例示され、その手続きが示された。

5-4 インフォームド・コンセント

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点、特に以下の点についてわかりやすい言葉で説明する必要がある。

- ①試験の目的
- ②事前に得られている動物実験などの非臨床試験データは第 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
- ④MD 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および具体的な補償方法

6 MD 試験ガイダンスの問題点

6-1 拡張型単回投与毒性試験における病理学的検査の必要性

拡張型単回投与毒性試験においては、投与翌日と 2 週間後に病理組織学的検査を行うとされているが、これでは第 I 相試験の前に、従来より行われてきた 2 週間の反復投与毒性試験より手間と時間がかかることとなり、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との批判がある。100 μg という微量で重篤な毒性を現す低分子化合物はきわめてまれではあるが、単回投与毒性試験での症状観察や血液生化学検査では検出することができない毒性が MD 試験で現れる可能性を全面的に否定することはできないこと、また、被験者の安全確保について特に強い配慮が求められている日本においては、欧米の指針から突出することはできないこ

とから、拡張型単回投与毒性試験の実施はやむを得ないとされたものである。

なお、MD 試験のために実施される動物を用いる毒性試験は1種のみでよいこと、病理組織学的検査については、高用量群に組織学的変化がなければ、対照群および高用量群のみについて行うことで差し支えないとされている。また、意味もなく多数の臓器について病理組織学的検査を行うことは求められておらず、被験物質の特性や生化学的検査に基づいて、適切な臓器・組織を選択し、実施することによってよいとされている¹⁰⁾。

6-2 MD 用量と臨床用量との間の線形性

MD 試験での用量と臨床用量との間には100倍以上の用量差があることから、その間の関係が線形であるか否かについての疑問がある。しかし、先に述べた日本薬物動態学会の意見書(2006)では「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した。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場合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とされている¹¹⁾。すなわち、吸収段階でのトランスポーターが臨床レベルで飽和するなど特別な場合を除き、低用量レベルでは理論的に線形となると考えられる。実際、Lappinら¹²⁾による研究では5検体中3検体で線形性がみられた。しかし、このように実際の試験で証明した事例は少なく、今後、さらに事例を積み重ねることが重要と思われる。

6-3 MD 試験を行う体制

MD 試験は開発早期における医薬品候補物質のスクリーニングであり、必ずしも最終的な承認申請につながることを意識した試験ではないことから、治験になじまないとの考えがあった。しかし、MD 試験による志願者のリスクはきわめて低いものではあっても、全くゼロとはいきれない。治験とすることにより、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ことから、治験として実施すべきとされた。

なお、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・倫理的考察のうえで適切に行われるべきものでなくてはならず、その論理的経緯は治験届や承認審査の段階で明確にみえる形で明らかにすべきものである。

6-4 薬理活性発現用量の推定方法

MD試験では投与量は薬効用量の1/100以下とされている。したがって、MD試験実施のためには、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ない。ガイダンスでは、

- ①経験的な方法として、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する方法
- ②薬物動態学的情報を用いる方法として、動物実験での薬理学的影響発現用量での最大血中濃度 (C_{max}) または血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を基準に推定する方法

が示されている。

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、ヒト組織やヒト酵素などの発現系を用いた *in vitro* 試験など、ヒトへの外挿に適切と思われる評価系での結果をもとに推定する必要がある。モデル動物においてAUCと薬効の間に良い相関関係があり、ヒトと動物の標的組織/臓器での *in vitro* の反応が同等であった場合、ヒトでも同等のAUCの場合には同等の薬効が期待できることから、同等のAUCを示す投与量を薬効用量とするのが適当であろう。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。

6-5 バイオ医薬品の扱い

米国FDAの指針²⁾では、30 nmolまでの投与量ならば生物製剤についてもMD試験を適用可能としているが、この根拠は不明確である。実際、微生物毒素などのうちには、これ以下の用量でも強い毒性を現すものが多くある¹³⁾。本ガイダンスは、主として低分子化合物を適用範囲とし、「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。」とした。これは、必ずしもこれらの物質についてMD試験実施を否定しているものではなく、その安全性について、投与方法や候補物質の特性を十分理解し、より慎重な考察を行ったうえで実施することを求めたものと考えられる。

7 おわりに

今回通知された MD 試験についてのガイドラインは、現在のわが国内外の状況や経験に基づいて検討されたものである。ICH では「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」の見直しが行われており、2008 年 6 月にステップ 2 案の合意がなされた¹⁴⁾。そのなかで MD 試験も含む早期探索的臨床試験について整理され、パブリックコメントを集めている。この内容の骨子については、今回通知されたわが国のガイダンスと異なっており、Step 4 の合意ができた時点で、それに合わせてガイダンスの内容も変更されるべきものである。すなわち、ICH 案では MD 試験を必ずしも単回投与に制限せず、5 回までの反復投与を許容し、5 回の総投与量が 100 μg 以下のものと、500 μg 以下のものに分け、それぞれについて必要な非臨床試験の範囲を定めている。これは、MD 試験が PET に応用される可能性が高いことに鑑み、その試薬が反復投与されることが多いことを予測したためである。

わが国には RI 標識化合物を用いたマスバランス試験が行えないことや、臨床試験コストが高いこと、また、日本人の組織の入手が困難であることなど、医薬品開発を阻害している要因が多い。今回のガイダンスは日本における医薬品開発環境を一步前進させたものであるが、近い将来における ICH での合意も踏まえ、今後さらに改善し、企業が国際的に fair な競争ができるような環境を整える必要がある。

引用文献

- 1) EMEA, Committee for Proprietary Medicinal Products: Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose, CPMP/SWP/2599/02, 2003 年 1 月 23 日
- 2) FDA: Exploratory IND Studies U.S. Department of Health and Human Services, 2006 年 1 月
- 3) 総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会：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）。2006 年 7 月 26 日
- 4) Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G (European branch of the International Life Sciences Institute): Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet, Food Chem Toxicol. 42, 65-83, 2004

第I章 GCPの概要

- 5) Müller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, Antonis DD, Beels C, DeGeorge J, De Knaep AG, Ellison D, Fagerland JA, Frank R, Fritschel B, Galloway S, Harpur E, Humfrey CD, Jacks AS, Jagota N, Mackinnon J, Mohan G, Ness DK, O'Donovan MR, Smith MD, Vudathala G, Yotti L: A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 44, 198-211, 2006
- 6) 大野泰雄, (編集) 杉山雄一, 栗原千絵子: マイクロドーズ臨床試験の毒性学的根拠について, マイクロドーズ臨床試験 理論と実践. じほう, 2007
- 7) Lee E-W, Lai Y, Zhang H, Unadkat JD: Identification of the Mitochondrial Targeting Signal of the Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 (hENT 1) IMPLICATIONS FOR INTERSPECIES DIFFERENCES IN MITOCHONDRIAL TOXICITY OF FIALURIDINE, *J Biol Chem.* 281, 16700-16706, 2006
- 8) 三浦慎一: 製薬協の考え方と現状, APDD キックオフシンポジウム—MD 試験, 探索的臨床試験による医薬品開発の促進をめざして—. 2007年2月17日
- 9) 治験薬の製造管理, 品質管理等に関する基準 (治験薬 GMP) について. 平成20年7月9日, 薬食発第0709002号
- 10) 「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス (案)」に対する意見募集の結果について. 平成20年6月3日, 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡
- 11) 杉山雄一, 加藤基浩, (編集) 杉山雄一, 栗原千絵子: マイクロドーズと治療投与量におけるファーマコキネティクスの補外性について, マイクロドーズ臨床試験 理論と実践. じほう, 2007
- 12) Lappin G, Kuhnz W, Jochemsen R, Kneer J, Chaudhary A, Oosterhuis B, Jan Drijfhout W, Rowland M, and Garner RC: Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose: experience with 5 drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 80, 203-214, 2006
- 13) 大野泰雄: 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). 平成18年度厚生科学研究補助金研究報告書, 2007
- 14) ICH: Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Draft ICH consensus guideline, Released for Consultation on June 5, 2008, Step 2 of the ICH process

(大野 泰雄)

2

非臨床試験法をめぐる新たな流れ

—JaCVAMの活動を中心に—

はじめに

動物実験は、科学の発展と人類の福祉に不可欠なものである。これまでの医薬品・医療機器、農薬、その他新規化学物質等の開発では、主に動物実験により安全性を検証してきた。これに対し、動物愛護の観点から非臨床試験における動物の扱いについても配慮が要求されてきた。現時点では、倫理的、科学的に妥当な動物実験を行うことにより社会の理解を得る努力が必要である。

表1 動物実験の適切性については、欧米では古くから社会の関心が深く、1954年には、動物実験における3R(refinement, reduction, replacement)の原則が Russel & Burch (1954) により示された。動物実験代替法とは「科学研究や教育、毒性試験、生産等の目的のために動物を用いる方法を動物を用いない方法に置き換えること (replacement) であり、動物使用数の削減 (reduction) や動物使用に伴う苦痛の削減 (refinement) を含む (Russel & Burch 1959)」と定義された。

日本においても適正な動物実験実施のために具体的な配慮を行う必要性が高まり、昭和55年に学術会議で「動物実験ガイドラインの策定について」という勧告が出された。これに基づき当時の文部省から「大学等における動物実験について」の基本的な考え方が示された。しかし、日本国内に統一的なガイドラインがなかったことから、日本は動物実験における動物福祉の問題を重視していないといった批判が生まれた。そこで、平成16年に日本学術会議は「動物実験に対する社会的理解を促進するために」という提言の勧告を再度行った。主な目的は、統一的なガイドラインの策定及び自主管理の客観性や透明性確保のための第三者評価の実施であった。

表1 動物実験の適正な実施のために

日本学術会議「動物実験ガイドラインの策定について」	(昭和55年勧告)
文部省「大学等における動物実験について」	(昭和62年文部省学術国際局長通知)
↓	
日本学術会議「動物実験に対する社会的理解を促進するために(提言)」	(平成16年)
①国内統一ガイドラインの策定	
②自主管理の客観性・透明性確保のための第三者評価	

表2 平成17年には、「動物の愛護及び管理に関する法律」が改正され、動物実験や実験動物に関する記述が組み込まれ、前記の代替法に関する3Rの原則が盛り込まれ、それらを考慮して実施すべきことが要求されるようになり、違反する場合には罰則が伴うこととなった。

この改正に続き、環境省は「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」を策定し、動物実験の取り扱いに関する基本的な考え方を通知した。

表2 実験動物の適正な飼養及び保管

「動物の愛護及び管理に関する法律」の改正	(平成17年法律第68号)
「苦痛の軽減」に加え「代替法の利用」「動物利用数の削減」が盛り込まれ、「3Rの原則」が明記された。	
環境省「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」の策定	(平成18年環境省告示第88号)
法律改正を受け、動物の福祉の観点から3Rの原則を盛り込んだ実験動物の取り扱い等が規定された。	

表3 また、文部科学省・厚生労働省・農林水産省の各省は、それぞれ所掌する分野における動物実験についての基本指針を作成した。内容は、いずれもほとんど同様であり、実施機関長の責務、実験責任者の責務、動物実験委員会の設置と役割、動物実験等の実施上の配慮、実験動物の飼養及び保管、その他であった。なお、文部科学省と農林水産省の指針には、動物実験の第三者評価を実施することに努めるとの記載があったが、厚生労働省の指針には入っていなかった。しかし、その必要性について厚生労働省の傘下の研究機関や動物実験施設においても認識され、日本製薬工業協会の希望もあり、HS財団は第三者評価のシステムを構築し、2008年より事業を開始した。

一方、指針ができ、動物実験に関する3Rの原則が示されたとしても、実際に

どんな代替法があるのか、動物の苦痛の軽減のためにはどうしたらよいか、について具体的に示されないと動物実験委員会での審議に不都合である。また、現在の方法が不十分であるならば、新たに代替法を開発する必要がある。そこで、国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部内に動物実験代替法の開発と評価にかかわる JaCVAM (正式名称:「新規試験法評価室」) が設立された。本項では JaCVAM と、代替法の現状とその開発状況について解説する。

表3 動物実験に関する指針 (2006.6.1)

<p>基本指針 (文部科学省, 厚生労働省, 農林水産省)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施機関長の責務 ・動物実験責任者の責務 ・動物実験委員会の役割 ・動物実験等の実施上の配慮 <ul style="list-style-type: none"> ○ 科学的合理性の確保: 適正な動物実験等の方法の選択 (代替法の利用, 実験動物の選択, 苦痛の軽減) ○ 安全管理 ・実験動物の飼養及び保管 ・その他: 当該研究機関等以外の者による検証を実施することに努める (文部科学省, 農林水産省)
<p>詳細指針</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」

1 動物実験代替法

表4 現在、日本で公的に認められている *in vitro* の安全性試験法には、遺伝毒性試験、染色体異常試験、プラスチック製の医療機器の溶出液の安全性評価のための細胞毒性試験、及び注射剤のエンドトキシン検出のためのリムラス試験がある。後二者は日本薬局方に記載されているものである。また、化粧品・医薬部外品製造申請ガイドブックの化粧品・医薬部外品の安全性評価の項に、厚生労働省の考えとして化粧品原料の眼刺激性評価のために代替法を使ってもよいとの記載がある。ただし、これには妥当な方法があればという条件がついている。厚生科学研究班 (主任研究者: 大野泰雄) の報告として *in vitro* と *in vivo* の試験法を組み合わせた化粧品原料の眼刺激性評価に関する指針案が示されている (1999)。一方、OECD は動物福祉を考慮に入れて、さまざまなガイドラインの改訂を行ってき

た。別に規制がなされていない限り、それらも日本で利用できる。また、医薬品の承認申請資料の国際的ハーモナイゼーションのためのICHでも、3Rの原則に則った毒性試験の改訂が多くなされてきた。

表4 日本で公的に認められている代替法

<ul style="list-style-type: none"> ・ 遺伝毒性試験 ・ 染色体異常試験 ・ プラスチック製医療用具溶出液の安全性評価のための細胞毒性試験 (JP) ・ 注射剤のエンドトキシン検出のためのリムラス試験 (JP) ・ 化粧品原料の眼刺激性試験代替法 (適切な方法があればとの条件付) ・ OECD ガイドライン ・ ICH ガイドライン ・ <i>In vitro</i> 眼刺激性試験ガイドライン案 (1999)

2 世界の動物実験代替法

表5-1 OECDは、特に急性毒性試験に対する世論の反対が非常に強かったため、急性の経口毒性試験の従来の方法(指針番号401)が2002年12月に廃止され、それに代わるものとして、より少数の動物で概略の致死量が検出でき、毒性症状の検出もできる固定用量法(420)、急性クラス分け法(423)、及びアップアンドダウン法(425)の三つの方法が承認された。また、新規の試験法の徹底をはかるために、2003年以後に401に従って実施された試験結果を受け入れないとの決定を行った。反復経口投与の毒性試験についても、今までの方法より多くの情報を得るための改訂がなされた(407-409)。