

「単回 microdose 臨床試験」 (EU 型スクリーニング Phase I 試験)と その実施のための非臨床安全性試験*

馬屋原 宏

(株)国際医薬品臨床開発研究所

“Clinical trials with a single microdose”
(the EU-type screening Phase-I trials)
and the non-clinical safety studies to support them

Hiroshi Mayahara

International Clinical Research Organization for Medicine

Abstract

The Position Paper on Non-Clinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose, issued by EU in January 2003 and became effective in July 2003, was reviewed. Clinical trials with a single microdose (hereafter referred to as microdose trials) are single-dose clinical trials conducted with a single test substance or a number of closely-related pharmaceutical candidates to choose the preferred candidate or formulation for further development. The term “microdose” is defined as less than 1/100th of the calculated human clinical dosage and at a maximum dose of 100 microgram. Use of PET or AMS or other very sensitive analytical techniques is recommended. In the case of microdose trials, a set of five toxicity studies (safety pharmacology studies and single- and repeated-dose toxicity studies in two species each), which are needed to support regular Phase I trials, may be replaced by an extended single-dose toxicity study in only one mammalian species. The EU concept of the extended single-dose toxicity study to support microdose trials is almost the same as that proposed by the FDA in 1996 when it approved “screening clinical trials”. The EU position paper describes in detail the methods of the extended single-dose toxicity study to facilitate the microdose trials. Thus, the EU concept of a single microdose trials is regarded as a revised version of the concept of screening clinical trials once proposed by the FDA. The introduction of microdose trials in Japan should be discussed to keep pace with worldwide trends of increased efficiency in new drug development without sacrificing safety.

Key words

microdose, screening clinical trials, screening Phase I, extended single-dose toxicity study, non-clinical safety studies

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2004 ; 31 : 331 - 50.

*この論文は、2004年1月22日から3月8日まで、インターネットの「安全性評価研究会」のホームページ (URL: <http://www.tanigaku.gr.jp>) に公開していた原文を加筆・修正したものである。

はじめに

過去10年の間に新薬開発の過程に数々のゲノム創薬関連手法が導入され、とりわけコンビナトリアルケミストリーの応用により新医薬品候補化合物の数が対数的に増えた。また、ハイスループットスクリーニング等の新技術により候補化合物のスクリーニングも容易になった。しかし不思議なことに、それで新薬開発が容易になったという話は聞かない。製薬会社の多くは承認申請品目の不足、あるいは不足どころか新規申請品目が何年もの間皆無であることに悩んでいる。この傾向は日本だけではなく、日・米・欧いずれの地域においても同様であり、ここ数年間、新薬承認数は減少傾向にある^{1, 2)}。米国では、1996年から2001年までの5年間に研究開発費は約40%増大したが、新薬承認数は約50%減少している³⁾。

候補化合物が増加するのに新薬が増加しない理由は、開発が中止される候補化合物が多いからである。日本でも米国でも、合成あるいは抽出された候補化合物のうち、承認申請までたどり着ける確率は、約10,000分の1である⁴⁾。米国では非臨床試験に入った候補化合物のうち、臨床試験段階に進む確率は、約50分の1であり、臨床試験に入った候補化合物が新薬として承認される確率は約5分の1である⁴⁾。臨床試験段階での開発中止の45～72%がPhase I試験の段階で起こるが、これらの中止の理由は主として薬物動態学的なものであり、Pfizer社の例では約3分の2のケースで、中止するか継続するか判断に必要な情報がヒトへの単回投与の結果だけで得られたという⁵⁾。

ヒトに単回投与しただけで、多くの場合、臨床開発を継続すべきか中止すべきかの決定が可能であるとすれば、効率的な新薬開発のために何をすべきは明白である。即ち、できるだけ速やかにヒトに単回投与する臨床試験を実施することである。このような考え方から、Phase I試験を二つの段階に分けることが提案されている。即ち、第1の段階を Investigational (研究的)あるいは

Exploratory (探索的) 段階と規定し、ヒトへの低用量の単回投与に耐えるだけの最小限の安全性情報に基づき、少数のヒトを用いて、単数の候補化合物あるいは複数の類似候補化合物について単回投与のPhase I試験を行い、本格的な臨床開発に値するかどうかを判定する。第2の段階では、そのようにしてスクリーニングされた候補化合物について、次の段階の臨床試験や承認申請を目指した、従来型のPhase I試験を実施するのが合理的であるという主張である^{6, 7)}。1996年、米国FDAはこのような考え方にに基づき、単回投与の臨床試験であれば、反復投与毒性試験の代わりに測定項目を追加した拡張型単回投与毒性試験によって認可できるなどのいくつかの規制緩和を行ない、複数の候補化合物から最適化合物をスクリーニングすることを目的とするPhase I試験(以下スクリーニングPhase I試験)を公認した^{8, 9)}。しかしその後、この方式の運用に問題が生じたため、米国におけるスクリーニングPhase I試験の認可は間もなく中止された¹⁰⁾。

7年後の2003年、EU (EMEA) はスクリーニングPhase I試験としての「単回microdose臨床試験」の実施のための要件を設定し、Position Paper (政策説明書) を布告した。即ちEUは、2003年1月に、「単回microdose臨床試験に必要な非臨床安全性試験に関するPosition Paper」を布告し、EU域内において低用量、単回投与に限定した、スクリーニングPhase I試験を公認した¹¹⁾。このPosition Paperは既に2003年7月に発効している。

このPosition Paperは、スクリーニングPhase I試験の実施に必要な非臨床安全性試験の要求を、従来Phase I試験に対するICHガイドラインの要求レベルから軽減し、ICH基準では必須とされている反復投与毒性試験の代わりに、検査項目を追加した、拡張型単回投与毒性試験を実施すれば認可が可能であるとしたものである。今回EUが提案している「単回microdose臨床試験」は、かつての米国のスクリーニングPhase I試験とよく似ており、特に提案されている拡張型単回投与毒性試験の内容はFDAが提案したものとほとんど

ど同一である。ただしEU方式では、米国の挫折の経験に学び、「単回microdose臨床試験」に関するEUの政策方針を独立した文書とし、また、内容を詳細にするなど、FDA方式の欠点を補った現実的な内容となっている。

このEUのPosition Paperには、EUがこのような政策を採る理由や、反復投与毒性試験の代わりとなる拡張型単回投与毒性試験の科学的妥当性等については書かれていない。その理由は、かつての米国におけるFDA型スクリーニングPhase I試験の関連文献にこれらが詳細に記述されているからであろう。即ち、今回のEUのPosition Paperの意味を十分に理解するには、かつての米国におけるFDA型スクリーニングPhase I試験の認可とその中断に関する知識が不可欠である。従って本稿では、まず米国におけるFDA型スクリーニングPhase I試験の認可とその挫折の経過についてやや詳細に振り返ったのち、EUにおける「単回microdose臨床試験」の内容およびこの臨床試験を開始するために必要とされる拡張型単回投与毒性試験その他の非臨床試験について解説する。なお参考までに、本稿の最後に、このEU Position Paperの翻訳を添付する。

1. スクリーニングPhase I試験とは何か

1) スクリーニングPhase I試験の定義

スクリーニングPhase I試験とは、通常のPhase I試験よりも少ない非臨床安全性試験の基で、複数の候補化合物の中から、本格的臨床開発に最も適した化合物を最終選択する目的で行う、低用量かつ単回投与に限定されたPhase I試験と定義される。スクリーニングPhase I試験は、ICH基準の非臨床安全性試験の基に、承認申請資料に用いる目的で行われる従来型のPhase I試験と区別するために、Phase 0試験と呼ばれる場合もある。候補化合物が一つしかない場合でも、本格的な臨床開発を行うかどうかを決定するために必要な臨床薬理学的情報を得る目的で行われるPhase I試験も、目的からしてスクリーニングPhase I

試験に含められる。本稿ではスクリーニングPhase I試験を種々の観点から論じるため、誤解を防ぐ目的で以下の4つのタイプのスクリーニングPhase I試験を区別して定義する。

(1) 広義のスクリーニングPhase I試験(スクリーニング目的のPhase I試験)

これは最も広義のスクリーニングPhase I試験の定義であり、目的のみを限定し、その実施に必要な非臨床安全性試験を意識しないで一般に用いられている。例えば日本国内では、試験目的がスクリーニングであっても、通常のPhase I試験を実施するためのICH基準に従い、あるいはしばしばICH基準を上回る非臨床安全性試験を実施してから実施される。即ち目的はスクリーニングであっても通常のPhase I試験として実施される。このようなPhase I試験をはじめ、以下の(2)、(3)、(4)のタイプのスクリーニングPhase I試験の全てを含む。本稿で次の本来のスクリーニングPhase I試験と区別するため、この定義のスクリーニングPhase I試験を特に「スクリーニング目的のPhase I試験」と、「目的の」という修飾語をつけて書くことにする。

(2) 本来のスクリーニングPhase I試験

目的がスクリーニングであるだけでなく、ICH基準よりも少ない非臨床安全性試験の基に実施されるスクリーニング目的のPhase I試験。例としては、FDAが歴史的に、製薬企業との協議の上で認可してきたスクリーニング目的のPhase I試験や、英国でICH基準を満たさないが倫理委員会(EC)の責任で実施されてきたスクリーニング目的のPhase I試験をいう。定義上は次の(3)、(4)も含まれるが、これらは「スクリーニングPhase I試験」に「FDA型」、「EU型」という形容詞を付けて区別する。

(3) 「FDA型スクリーニングPhase I試験」

FDAが1996年に単回投与毒性試験ガイドラインの改訂により認可し、その後運用が中断されたままになっているスクリーニングPhase I試験。通常の反復投与毒性試験の代わりに、FDAが提案した、検査項目を追加した拡張型単回投与毒性試

験によって開始できる。

(4)「単回 microdose 臨床試験」もしくは「EU型スクリーニング Phase I 試験」

今回の EU の Position Paper によって提案された、単回投与、投与量上限を 100 マイクログラムとするスクリーニング Phase I 試験。反復投与毒性試験が無くても、検査項目を追加した拡張型単回投与毒性試験があれば実施できる点では (3) の「FDA 型スクリーニング Phase I 試験」と似ているが、この拡張型単回投与毒性試験の内容を詳細に記載した点、およびヒトへの投与量に具体的上限 (100 マイクログラム) を設け、被験物質を半減期の短い放射性同位元素でラベルし、検出方法に PET や AMS の使用を推奨している点で (3) と異なる。

2) スクリーニング Phase I 試験の歴史

スクリーニング Phase I 試験が初めて国際的に議論されたのは、1994 年 5 月、CMR (Center for Medicines Research) が、ロンドン郊外において Discussion Meeting を開催したときである。この Meeting は、ICH (医薬品規制の調和に関する国際会議) における「臨床試験の実施に必要な非臨床試験のタイミング・ガイドライン」の検討を促進する目的で開催されたものである。この Meeting では、Phase I 試験を、その目的によって Investigational (研究的) Phase I 試験と Developmental (開発的) Phase I 試験に分け、各々の Phase I 試験の開始に必要な非臨床試験を検討した⁷⁾。この際、Investigational Phase I 試験の目的は「候補化合物の最終選定もしくは本格的臨床試験に進むかどうかの決定を下すための障害となっている疑問点の解決」とされた。対象候補化合物の数は 1～複数、投与回数は 1 回、用量は低用量の 1 用量、対象人数は少数とされた。Investigational Phase I 試験の実施に必要な非臨床試験は、「的を絞った問題を解決するのに最小限ないし十分な程度」とされ、通常は遺伝毒性試験 2 種 (細菌を用いた突然変異試験および小核試験)、単回投与毒性試験 (通常型でなく、予備的な漸増投与急性毒性試

験が推奨された)、および反復投与毒性試験 (2 種、最低 7 日間) が必要とされた。また、薬物動態試験は、トキシコキネティクスが必須であり、分布試験がオプションとされた。これらの内容は、反復投与毒性試験を除いて、その後の「FDA 型スクリーニング Phase I 試験」および今回の EU 提案の「単回 microdose 臨床試験」に、ほとんどそのまま取り入れられており、この Discussion Meeting がその後のスクリーニング Phase I 試験の議論に及ぼした影響は極めて大きい。

その後、スクリーニング Phase I 試験の概念は、ICH の Topic M3 「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」の専門家委員会で何度か議論されたが、1997 年 7 月の ICH-4 大会 (ブラッセル) において最終化された ICH Topic M3 ガイドライン¹²⁾ には、スクリーニング (あるいは Investigational) Phase I 試験は記載されなかった。その理由は、この時点でスクリーニング Phase I 試験が公認されていたのは米国だけであり、欧州では実施はされていたが、screening clinical trial という用語は通常使用されておらず、また日本では実施の可能性がなかったからである。

FDA は、この ICH Topic M3 「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」の審議の過程でこの ICH ガイドラインの 5.1 項「第 I 相及び第 II 相試験」の注に、「米国では、2 週間試験の代わりとして、検査項目を拡大した単回投与毒性試験を行うことにより、単回投与のヒト試験が認められている」という文言を盛り込んだ^{12, 13)}。これは、この ICH ガイドラインの本文にスクリーニング Phase I 試験に関する記述が盛り込まれなかったため、この ICH ガイドラインによって米国内におけるスクリーニング Phase I 試験の実施が妨げられることがないように、との配慮からであった。

2. FDAによるスクリーニングPhase I 試験の導入と挫折

1) 単回投与の臨床試験に関するFDA論文の発表

1996年春FDAは、「ある種の薬物の単回投与に限った臨床試験は、反復投与毒性試験なしでも、単回投与毒性試験のデータに基づいて実施することを認める」という内容の論文を発表した⁸⁾。この論文は、同じ雑誌に並んで発表された、「単回投与毒性試験は新薬のヒトにおける単回投与の裏付けとなりうるか？」と題する、米国Pfizer社のMonro and Mehtaによる問い掛けの論文⁵⁾に対する回答として書かれたものである。Monro and Mehtaによる問い掛けと、これに対するFDAの回答論文の内容は今回のEUのPosition Paperを理解するためにどうしても必要なので、以下に引用する。まず、Monro and Mehtaによる問い掛けの内容は以下のようなものであった：

- ①英国の製薬会社7社の調査によれば、臨床試験に進んだ319の新薬候補化合物の72%が第I相試験の結果のみで脱落した。Pfizer社における著者らの経験では、Phase I試験中の開発中止率は45%であったが、そのうち3分の2のケースで、単回投与のデータだけで開発中止すべきかどうかの判断が十分に可能であった。
- ②日・米・欧全ての規制当局によって、臨床試験の実施には反復投与毒性試験の実施が義務とされているが、「単回投与の臨床試験を実施するには、反復投与毒性試験の成績が必要である」という現行のガイドラインは、25年以上も前にFDAから初めて通知されたものであり、それ以来、この命題の正しさに関する系統的な検討がなされたことがない。われわれは、新薬候補化合物を初めて単回投与されるヒトの安全性は、動物の反復投与毒性試験よりも、単回投与毒性試験によってより適切に裏付けられることを科学的根拠をもって主張する。

- ③動物への反復投与は、しばしば単回投与では生じない副作用を発現する。このような副作用はヒトへの単回投与とは無関係である。また、反復投与は、しばしば薬剤耐性を生じて単回投与毒性の検出を困難にする。
- ④反復投与の場合、酵素誘導により代謝物が増加して、未変化体と代謝物との相対比に変化が生じ、毒性のパターンが変化することが多い。このような情報は開発の後期には重要かもしれないが、単回投与の臨床試験とは無関係である。
- ⑤新薬候補化合物の最初の臨床試験を担当する臨床医にとって最も強い関心事は、その投薬が、循環器系、呼吸器系、中枢神経系などに何らかの急性の障害を引き起こすかどうかである。従って、ヒトへの単回投与の前には、動物の単回投与毒性試験で、第1に安全性薬理、第2に用量反応性、第3に所見の経時推移のデータを得ておくべきである。
- ⑥このような単回投与毒性試験では、臨床検査、循環・呼吸・神経系機能の測定、血液生化学的検査、尿検査など、機能検査および観察を十分に行うべきである。
- ⑦新薬候補化合物のがん原性によるヒトへの単回投与の障害は、遺伝毒性試験を実施することで評価できる。遺伝毒性が陽性の薬物は殆どがん原性も陽性であり、遺伝毒性がない薬物はがん原性もないか、または発癌するまでに長期の投与を必要とするからである。
- ⑧新薬候補化合物の単回投与が男性の被験者に与える生殖毒性の危険性は、遺伝毒性試験と単回投与後の生殖器官の病理組織学的検査によって評価可能である。被験者が女性の場合は、妊娠能力のない女性を用いればよい。妊娠能力のある女性の場合は、投薬当日の妊娠テストの結果により、完全に陰性が証明された女性を用いれば、胎児の曝露を避けることができる。
- ⑨反復投与、これに必要な被験物質の合成、反復投与後の病理組織学的検査などに費やされ

る資源と時間の削減によって、ヒトの安全性を損なうことなしに、新薬の開発はおおいに加速されるであろう。

- ⑩ただし以上の議論はヒトへの単回投与の場合に限り成立する。単回投与からすぐに反復投与に移行するようなタイプの臨床試験の場合には、より長期の毒性試験プログラムが適切である。

Monro and Mehtaによる上記の問い掛けに対し、FDA論文⁸⁾は、以下のように答えている：

- ①FDAは、生命に関わる疾病の治療に用いられる医薬品に対しては、単回投与毒性試験だけで単回投与の臨床試験に入ることを過去にたびたび認めてきた。
- ②従来からスクリーニング目的の臨床試験の実施を認めており、その際に、単一のIND申請で複数の候補化合物の臨床試験を一括して処理することによって、大いに効率が向上した。
- ③Monro and Mehta論文では、単回投与のPhase I試験を実施するための拡張された単回投与毒性試験に雄だけを用いているが、両性を用いるのが望ましい。
- ④拡張型単回投与毒性試験では、病理組織学的検査をもう少し重視して検索臓器を増やし、回復期間の初期と終わりに病理組織学的検査を実施すべきである。
- ⑤拡張型単回投与毒性試験では、ヒトのデータと比較するために、適切な薬物動態学的エンドポイントをバリデーション済みの方法を用いて評価しておくべきである。

以上のように、いくつかの点で論評を加えているが、基本的にはMonro and Mehtaの主張を全面的に認め、ある種の新薬候補化合物については、単回投与毒性試験がヒトへの単回投与の裏付けとなることを含む、新しい単回投与毒性試験のガイダンスを近くFederal Registerに掲載することを予告した。

2) FDAによるスクリーニングPhase I試験の公認

1996年8月、予告通りFDAはそれまでドラフトとして通知され、そのままになっていた単回投与毒性試験ガイダンスを改訂して正式ガイダンスとし、Federal Registerに掲載した⁹⁾。その中に反復投与毒性試験のデータなしでPhase I試験を実施する場合に単回投与毒性試験が満たすべき条件として、用量-反応関係の評価、薬物動態試験の実施、投与の初期(最大影響時)と終期(回復時、通常2週間の回復期間後)の臨床病理及び病理組織学的検査の実施が盛り込まれた。また、反復投与毒性試験のデータなしでPhase I試験を実施する場合として、「複数の候補化合物の中から開発に適した候補化合物をスクリーニングする場合」と例示した。これにより、スクリーニングPhase I試験が初めてFDAガイダンスの中で公認された。

3) FDA型スクリーニングPhase I試験公認の背景

筆者は、上述のMonro and Mehta論文が、「例え単回投与であろうとも、臨床試験の前には動物の反復投与毒性試験のデータが必要である」とする当時の常識を根底から覆そうとする画期的な問いかけであったにも係わらず、両論文の雑誌への投稿時期と受理の時期を比べると、この重大な問い掛けに対してFDA内部で意思統一のために時間がかかった形跡がなく、問いかけと回答の両論文が並んで発表されたことに興味を持った。当時FDAは、政府主導で数々の規制改革を積極的に行っていたことから、この規制緩和もFDA主導で行われたのではないかと考えられた。上述のFDAの回答論文には14人の著者名があったが、1997年3月、成田のホテルで行われたICHの会合の際に、筆者はその14名の著者のうちの3名に両論文の公表の背景を直接確認してみた。その結果予想通り、問いかけの論文はFDAがMonro and Mehtaに執筆を依頼したものであることが分かった¹⁴⁾。また同時に、PhRMA(米国製薬協)の代表にも確認したところ、米国製薬協として、拡張型単回投

与毒性試験によるスクリーニングPhase I 試験の認可を要求したという事実はなかった¹⁵⁾。すなわち、単回投与毒性試験で単回投与のPhase I 試験を認めるという規制緩和は、米国の企業側からの要求を規制当局が認めるという形を取ってはいるが、実際はFDAが自作自演した、FDA主導の政策であることが分かった。

FDA及び米国製薬協代表の話を総合すると、FDAがこの政策を実行したのは、以下の理由による：

従来から日・米・欧3地域の中で最も臨床試験の開始が容易なのは英国であった。これは英国では規制当局によるPhase I 試験の審査がなく、臨床試験施設のEC (倫理委員会)の責任に任されていたこと、およびPhase I 試験に必要な非臨床試験が比較的少なかったことが原因である。このため米国のPhase I 試験は大量に英国に流出していた。例えば米国のロッシュ社は全てのPhase I 試験を英国で実施していた¹⁵⁾。従って、米国によるスクリーニングPhase I 試験の公認は当時英国に流出していたPhase I 試験を米国に呼び戻すと同時に、米国のPhase I 試験の開始を容易にすることにより米国内の新薬開発の効率化と活性化を目指したものであった。この規制緩和は、妊娠可能な女性の早期臨床試験への組み入れの推奨(1993年)や、INDガイダンスの改訂(1995年)など、当時米国政府主導で行われた一連の規制緩和の一環として行われたものであるが、これらの規制緩和の詳細については、筆者による他の総説¹⁰⁾にゆずる。

4) FDA型スクリーニングPhase I 試験の挫折とその原因

「FDA型スクリーニングPhase I 試験」の認可はその後間もなく中止された。1998年2月のワシントンICH会議で、FDAの代表に直接確認したところ、中止は以下のような経過で行われた¹⁶⁾：

①米国では、臨床試験の計画はIND制度により詳細にチェックされるが、Phase I 試験は初めてのヒトへの投与であり、投与量の増加な

ど、その後の試験計画は最初のヒトへの投与の結果によって決定されるため、FDAが詳しくチェックすることが出来ず、事実上企業の自主性に任されていた。

- ②当初FDAは、スクリーニングPhase I 試験におけるヒトへの投与は単回かつ1用量に限ると想定していたが、この方式が開始されてみると、企業によっては用量増加を重ねたり、甚だしい場合には反復投与毒性試験の追加なしに反復投与の臨床試験を行ったりする例が発生した。
- ③FDAはこれらを制限するための法的根拠を持っておらず、この状況ではヒトの安全を保証できないので、FDA型単回投与毒性試験によるスクリーニングPhase I 試験の認可を中断せざるを得なかった。
- ④FDAは、スクリーニングPhase I 試験の認可後に用量増加を重ねたり、反復投与の臨床試験を行うことを制限するための法的処置を検討しており、決定されればFederal Registerに掲載してスクリーニングPhase I 試験の認可を再開する可能性がある。しかし、その時期は不明である。

このように、FDA代表の話では、FDA型スクリーニングPhase I 試験の中断は、一方的に製薬会社側に非があることになっているが、筆者は、下記の理由からFDA型スクリーニング臨床試験の挫折の責任は製薬会社だけでなく、FDA側にもあったと考えている：

- ①FDA型スクリーニングPhase I 試験は、独立したガイドラインあるいは文書の公布により認可されたものでなかった。即ちFDA型スクリーニングPhase I 試験に関する記述は、学術雑誌に投稿された回答論文⁸⁾、単回投与毒性試験ガイドラインへの加筆⁹⁾、あるいはICH Topic M3ガイドラインへの加筆^{12, 13)}などに分散している。
- ②このため、FDA型スクリーニングPhase I 試験の内容およびこのタイプのPhase I 試験の実施に必要な非臨床試験の内容は、製薬企業

の研究者にとって、必ずしも明確ではなかった。

- ③従って一部の製薬会社が、FDAが想定していた範囲を超えた内容のスクリーニング Phase I 試験を実施したとしても、それは必ずしも製薬会社の悪意によるものでなく、FDAが想定したこのタイプの Phase I 試験の詳細が製薬企業にとって明確ではなかったことにも原因があると考えられる。

米国においては、結局その後、新たな通知や独立したガイドラインの制定のような形でスクリーニング Phase I 試験が再び公認されることはなかった。ただし、このことから、米国においてはスクリーニング Phase I 試験が実施できなくなったと考えるのは誤りであることに注意しなければならない（4項参照）。

3. 「単回 microdose 臨床試験」(EU 型スクリーニング Phase I 試験)

1) EU Position Paper 布告の歴史的経過

EU (EEC) 域内の医薬品に関する最初の指令 (65/65/EEC) が 1965 年に布告されたが、その中で医薬品の認可に関係する規制類に関して ECC 加盟国間に存在する地域差およびその調和の必要性が指摘された。また 1975 年に布告された指令 (75/318/EEC) においても、臨床試験の実施に関する規制類の地域差の調和の必要性が重ねて指摘された。その後 1991 年から 1995 年にかけて臨床試験の実施に関する統一指令についてのコンセプトが検討され、初期のドラフトが 1996 年に公表された。それ以降欧州議会で繰り返し議論が行われ、2000 年 12 月に議会を通過し、2001 年 5 月には、EU 域内の臨床試験の実施に関する各国間の差異を調和する目的で指令 (Directive 2001/20/EC) が布告された¹⁷⁾。この指令により、2004 年 5 月から、英国における健康人を対象とした臨床試験に対しても規制当局の審査が義務づけられた。また、EU 域内では従来からヒトへの最初の投与に必要な非臨床試験の内容およびその実施に必要

な非臨床安全性試験の種類が地域により異なっていたが、EU 域内において微量投与法による単回投与の臨床試験の実施に必要な非臨床安全性試験の共通基準を明確にする目的で、ここで紹介する Position Paper が布告され、EU 型スクリーニング Phase I 試験が「単回 microdose 臨床試験」として公認された¹¹⁾。

2) 「単回 microdose 臨床試験」における投与回数および投与量の制限

前述のように米国におけるスクリーニング Phase I 試験の挫折は、この試験の公認後、一部の製薬企業が FDA の意図に反し、ヒトへの連投や用量漸増試験を行ったことによる。この FDA の失敗に学び、EU は Position Paper のタイトルの始めに A single (単回) という単語を盛り込み、また本文の記述でも、single という部分にアンダーラインを引いて、投与回数が単回に限定されていることを強調している。また microdose (微少かつ一定の限度以下の投与量) という術語をタイトルに盛り込むことにより、投与量が制限されていることを強調している。

この「単回 microdose 臨床試験」における投与量は、in vitro および in vivo で得られた一次薬力学的データ (主薬効データ) に基づき、被験物質が薬理学的作用を示す投与量計算値 (即ち予想臨床用量) の 100 分の 1 以下 (典型的には低いマイクログラムオーダーあるいはそれ以下)、かつ最大限 100 マイクログラムあるいはそれ以下の投与量と定義されている。また、いかなる場合においても、投与される被験物質の総量は 100 マイクログラムを超えてはならないと強調している。このような低用量の範囲では、血中薬物濃度が極めて低くなるため、半減期の短い放射性物質でラベルされた被験物質を投与し、検出にポジトロン断層撮影法 (PET) や、加速器質量分析法 (AMS) などの超高感度分析法を使用することを推奨している。

また、被験者の安全を強調し、全ての非臨床安全性試験は、臨床試験参加者および患者の安全性

を評価するに足る十分なものでなければならないとし、また、ヘルシンキ宣言に概説された諸要求に添ったものでなければならないとしている。その一方で、必要とされる非臨床安全性試験の範囲は、臨床試験の性質と目的に対してバランスの取れたものでなければならないとし、従ってCPMPは、予備-Phase I臨床試験（単回microdose臨床試験）を実施する際に、既存のCPMP/ICHガイダンスから、ある程度逸脱することは、科学的に正当化されるであろうと提言している。この記載は非臨床安全性試験の要求が過剰となったり、融通の利かないものになることへの歯止めとして書かれたものである。

3) 「EU型単回microdose臨床試験」の実施に必要な非臨床試験

ICH Topic M3「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」では、最初の臨床試験の前に、安全性薬理試験、単回投与毒性試験および反復投与毒性試験を実施することを勧告している。これらのうち、単回投与毒性試験は2つの動物種を用いるので計2試験である（日本のみうち1種類はげっ歯類）。また、反復投与毒性試験も2動物種を用いるので（うち1種はげっ歯類）、計2試験であり、これら3種類の試験の合計数は5試験である。しかし、EUの「単回microdose臨床試験」を実施する際には、ICH Topic M3に記載されたこれらの毒性試験の組み合わせ（3種類5試験）を、通常よりも検査項目が拡張された単回投与毒性試験（ほ乳類1種による1試験のみ）によって置き換えることができるとしている。ただし、この置き換えには、「in vitro代謝の比較データおよびin vitroの一次薬力学的／生物学的活性の比較データに基づいて、種の選択が正当化されるならば」という条件が付いているので、適切な動物種を用いて行う必要がある。

(1) EU拡張型単回投与毒性試験の試験デザイン

EU Position Paperには、この拡張型単回投与毒性試験の試験デザインが、以下のように詳細に記

載されている：

動物種：ほ乳類1種のみでよい。

群数：1群の対照群および最少毒性発現用量を含む各用量を確立するに足る十分な数の薬物投与群を含んでいなければならない。

用量：通常のあるいは強い毒性を持つ化合物については、「最少毒性発現用量」から「重篤な毒性または死亡が発現する用量」まで各用量群が必要である。高用量については、明確には書かれていないが、通常、EU (EMEA) のガイドラインによれば、単回投与毒性試験では高用量で「重篤な毒性または死亡が発現する用量」まで投与される¹⁸⁾。低毒性の化合物については、限界用量法が使えるであろうとしている。限界用量（上限用量）を決定するためには、複数の動物種からヒトへの異種間物差し法（本誌347頁の訳注2参照）および、安全係数1,000を使うべきである。もしも限界用量で毒性が認められた場合には、無毒性量を明らかにしなければならない。

動物数：試験結果の信頼性の高い解釈を保證できるような十分な数でなければならない。また、雌雄両性を使うことを考慮すべきである。拡張型単回投与毒性試験は、最少数の動物から最大量の情報を得ようデザインすべきである。

投与経路：通常2種、すなわち静脈内投与と臨床使用予定経路とを用いるべきである。これら2種の投与経路を使えば、投与部位の局所刺激性の評価も可能であろう。ヒトにおける投与経路が静脈内投与であれば、動物試験においてもこの投与経路だけで通常は十分であろう。

試験期間：14日間とすべきである。2日目（投薬日を1日目と定義する）に中間屠殺をすべきである。全ての死亡例を記録すべきである。毒性及び臨床症状の発現時期、継続期間、および回復性を記録すべきである。

剖検：瀕死屠殺された動物、死亡動物、あるいは2日目と14日目の試験期間終了動物を含む、全ての動物について実施すべきである。

血液学的および血液生化学的検査、ならびに病理組織学的検査：拡張型単回投与毒性試験では、最

少限2回(2日目と14日目)の情報が得られるようにデザインすべきである。

その他:被験物質が局在する器官系であればどれでも、また例えば、画像撮影装置によって視覚化が計画されている器官系についても情報を入手すべきである。加えて、薬物のスクリーニングにおいて得られた生命維持器官の機能等の安全性パラメーターに関して、被験物質および/あるいは近縁の医薬品、あるいはそれらの薬剤分類について、全ての入手可能な背景情報を入手しておくべきである。このような情報の例として、受容体スクリーニングのプロファイル、HERG及びその他のイオンチャンネルにおける活性、活動電位に対する影響、行動スクリーン等がある。

(2)「単回 microdose 臨床試験」に必要なその他の非臨床試験

「単回 microdose 臨床試験」の実施には、上記の拡張型単回投与毒性試験の他に、遺伝毒性試験が必要である。遺伝毒性試験の種類としては、当該 ICH ガイダンスに勧告されているような *in vitro* の遺伝毒性試験(通常、細菌による突然変異試験および培養細胞を用いた染色体異常試験の2種)を実施すべきである。ただし、条件付きではあるが、縮小あるいは軽減されたバージョンの試験の組み合わせを使える場合もある。その条件とは、その被験物質がよく知られた化学物質クラスに属していて、そのクラスを代表するほかの物質について遺伝毒性データが得られる場合である。このような場合、細菌による突然変異試験(Ames試験)に加え、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験または*in vitro*小核試験の3試験のうち一つを、いずれも縮小あるいは軽減されたバージョンで実施すれば十分であろうとしている。また、遺伝毒性試験の縮小/軽減バージョンを使う場合には、その変法が科学的に妥当であり、確実なデータが得られることを示すデータを用意しなければならない。もしもあいまいな、あるいは陽性の結果が得られた場合には、追加試験を実施すべきである、としている。

このほか、必要に応じて局所刺激性試験が必要

であるが、拡張型単回投与毒性試験が臨床投与経路を使って行われる場合は、局所刺激性試験は不必要であろうとしている。

また、放射性医薬品に関しては、拡張型単回投与毒性試験および遺伝毒性試験の両方で、それぞれ対応する安定同位体の被験物質を使用すべきであるとしている。

ヒトへの投与に先立って、例えば多数の類縁物がスクリーニング・プログラムに含まれる場合には、スクリーニング・プログラムに含まれる個々の被験物質について、それらの一次薬力学作用(主薬効)に関する適切な情報を入手しておくべきである。

なお、全ての非臨床安全性試験は、GLPの原則に則り実施すべきであるとしている。

EU Position Paperは、用量漸増法による臨床試験あるいは上述よりも高い投与量/曝露量による各種の臨床試験を実施するには、上述の軽減/短縮された試験(ICHガイダンスのM3, S7AおよびS7Bと比較して)は不十分であり、このような試験に必要な非臨床試験のガイダンスは、ICH M3, S7AおよびS7Bに記載されていることを強調している。また、バイオテクノロジー由来産物の非臨床安全性評価は、ICHトピックS6に概説されているように、ケースバイケースの原則に則り検討されるべきである。抗がん剤の非臨床試験のガイダンスは、「抗がん剤の前臨床評価に関するCPMPガイダンス」に記載されている。本政策説明書に記載された拡張型単回投与毒性試験法や遺伝毒性試験に関する勧告を、これらバイオテクノロジー由来産物や抗がん剤のような製品カテゴリーに応用するのは不適切であるとしている。

4. 日・米・欧におけるスクリーニング Phase I 試験の扱いの地域差

前述のように、ICH Topic M3「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」によれば、医薬品候補化合物のヒトへの最初の投与の前には単回投与毒性試験

(2動物種による計2試験, 日本のみうち1種は非げっ歯類), 安全性薬理試験, 反復投与毒性試験(2動物種による計2試験, うち1種は非げっ歯類, 最短投与期間2週間) 及び遺伝毒性試験などが必要である。しかしEUでは, 今回のPosition Paperの発効により, 上限投与量100マイクログラムまでの単回投与の臨床試験に限り, 条件によっては, 単回投与毒性試験2試験, 安全性薬理試験, および反復投与毒性試験2試験の合計5試験を, 検査項目を追加した拡張型単回投与毒性試験(1動物種, 1試験のみ)で置き換えることを可能にした。この拡張型単回投与毒性試験は通常の単回投与毒性試験よりも手間が掛かるが, 5試験を1試験で置き換えることによる, 試験に要する動物数, 被験物質, 試験期間および経費の節減効果は大きい。このことから今回のEU Position Paper 布告の目的は, 単にEU域内における医薬品規制の地域差の解消だけでなく, スクリーニングPhase I試験に関するEU統一基準を布告する機会を利用して, EUの規制当局がEU域内における新薬開発の活性化を図ったものであることは明白である。

一方, 米国においては, 上述のICH Topic M3ガイドラインには, その成立の段階(1997年)から, 米国内でのスクリーニングPhase I試験がこのICHガイドラインによって妨害されないように, 「米国では, 2週間試験の代わりとして, 検査項目を拡大した単回投与毒性試験(複数)を行うことにより, 単回投与のヒト試験が認められている」と書かれている^{12, 13)}。

FDAによる1996年のスクリーニングPhase I試験の公認の試みはその後間もなく挫折したことは先に述べたが, 注意すべきは, この「挫折」の意味が, 「米国ではこのタイプの臨床試験ができなくなったという意味ではない」ことである。1996年のスクリーニングPhase I試験の公認以前から, FDAがこのタイプの臨床試験を認めてきたことは, 前出のFDA論文⁸⁾に, 「生命に関わる疾病の治療に用いられる医薬品に対しては, 単回投与毒性試験だけで単回投与の臨床試験に入ることを過去にたびたび認めてきており, その際に, 単

一のIND申請で複数の候補化合物の臨床試験を一括して処理することによって, 大いに効率が向上した」と述べていることから明らかであり, 単回投与毒性試験ガイドラインに記載された拡張型単回投与毒性試験によるスクリーニングPhase I試験の認可が中断されたとしても, 個々のスクリーニングPhase I試験については, FDAと製薬企業との協議により, ケースバイケースに認可されるシステムが従来通り続いているからである。

米国の規制当局による製薬企業のコントロールの仕方は, 従来から, FDAが詳細なガイドラインを出し, 製薬企業がこれに従うという形は取ってはいない。例えば, 日本やEUの規制当局は古くから「反復投与毒性試験に関するガイドライン」を公布しているが, 米国では, 未だにこのようなガイドラインを公布したことがない。その意味では, 単回投与毒性試験ガイドラインの改訂によってスクリーニングPhase I試験を認可するというやり方は, 元々米国の風土に合っておらず, この方式が挫折したのはそのためかもしれない。要するに, FDA型スクリーニングPhase I試験の認可の試みが挫折したと言っても, それは元々この種の臨床試験が協議の上ケースバイケースで許可されていた状態に戻っただけであり, 実質的には, スクリーニングPhase I試験を実施するうえでの障害にはなっていないと考えられる。

このように米国もEUも規制当局(FDAおよびEMA)が政府主導でスクリーニングPhase I試験の実施に関する規制緩和を行ったのに対し, 日本の規制当局は, 1996年のFDAによるスクリーニングPhase I試験認可の際にも, 2003年のEUの「単回microdose臨床試験」の認可に際しても, 対応した動きは見せていない。2003年4月に発表された厚生労働省・文部科学省の「全国治験活性化3カ年計画」¹⁹⁾においても, スクリーニング目的のPhase I試験に関する言及はない。従って日本国内で低用量, かつ単回投与のスクリーニングPhase I試験を実施しようとするれば, ICH Topic M3ガイドラインの規制に従い, 通常のPhase I試験と同じ条件で実施せざるを得ない。即ち, 今

回のEUのPosition Paperの発効により、欧州・米国共にスクリーニングPhase I 試験に対する何らかの規制緩和あるいは優遇処置を持ったことになるが、日本にはこのような規制緩和が存在しないので、日本と欧米との間の医薬品規制の地域差が更に拡大したことになる。日本の製薬企業は欧米の製薬企業と比較して不利な状況に置かれていることになる。

たとえスクリーニングPhase I 試験が日本国内で実施できなくても、海外でいくらかでも実施できるので、この地域差による日本の製薬企業に対する実務上の障害はないという考え方がある。しかし、日本の国益といった大局的観点から見れば、この意見は誤りと考えられる。その理由の第1は、スクリーニングPhase I 試験は優れた候補化合物を発見する過程として行うものであり、扱われる候補化合物の大半は開発が中止される性質のものである。即ちスクリーニング臨床試験は通常1回で済むものでなく、繰り返し行われるものである。この繰り返しの段階を自国内で自国語を用いて行えなければスクリーニングの効率は確実に低下する。第2に、臨床開発の最初の段階であるスクリーニングPhase I 試験の段階を海外施設に依存すれば、依存はその段階だけにとどまらなると考えられるからである。なぜなら、スクリーニングPhase I 試験の実施に必要な非臨床試験を国内で行い、スクリーニングPhase I 試験を海外で行うとすれば、非臨床試験の結果の翻訳や毒性情報に関する海外臨床試験施設との連絡に時間が取られるため効率が低下する。この効率の低下を防止しようとするれば、非臨床試験も含めて海外で実施することになるであろう。即ち非臨床試験の海外流失が加速される。また、スクリーニングPhase I 試験が成功した場合、引き続いて行われる申請用の臨床試験も海外で行う方が効率的なので、申請用の臨床試験についても海外流失、国内の空洞化が加速されるであろう。非臨床試験や臨床試験の空洞化が、国内の安全性試験や臨床試験に関係する研究者や医師、およびパラメディカルな職種の人々の伸び悩みあるいは減少、毒性学や臨床薬

理学など、製薬や臨床試験に関連する学会の学問的レベルの発展の阻害、臨床試験の社会的認知度の伸び悩みなど、臨床試験を取り巻く環境の一層の悪化という負の循環につながることは言うまでもない。

国益という観点からの更に大きな問題として、スクリーニングPhase I 試験を海外で実施した場合の、知的所有権保護体制の弱体化がある。スクリーニングが終了してから行う通常の申請用のPhase I 試験の段階では、候補化合物及び周辺化合物に関する特許申請等の知的所有権保護対策が終了しており、従って候補化合物に関する機密漏洩が起こったとしても損害は少ないと考えられる。しかし、それよりも1年以上も早いと考えられるスクリーニングPhase I 試験の段階では、候補化合物が未確定であることもあって、周辺化合物の特許的防衛は不完全と考えられる。この段階の候補化合物のスクリーニングPhase I 試験を海外で実施したとき、候補化合物の基本構造が漏洩し、その情報を入手した強力な海外企業によってもっと優れたバイオ医薬品を持っていた類似化合物がいち早く合成され、海外で特許申請されたりすれば、オリジナル化合物を持つ日本企業が特許競争に敗北したり、たとえオリジナル化合物の臨床開発に成功したとしても、販売競争で敗北するといった事態が起き、国益が大きく損なわれる可能性が懸念される。候補化合物の化学構造に関する機密はスクリーニングPhase I 試験が終了し、周辺特許を完全に抑えてしまう段階まで国内で死守しておく必要がある。すなわちスクリーニングPhase I 試験は、国益の保護という観点から、機密漏洩のコントロールが困難な海外での実施を避け、国内で実施することを国策とすべきである。

5. おわりに—日本独自のスクリーニングPhase I 試験の提案

国益の観点から、スクリーニングPhase I 試験に関して、拡大した医薬品規制の国際的な地域差

を縮小するための日本の規制当局による努力が期待される。具体的には、厚生労働省が産・官・学の学識経験者から成る検討班を組織して、日本におけるスクリーニングPhase I 試験の導入について検討を開始する必要があると思われる。

この際注意すべきは、欧米におけるスクリーニングPhase I 試験をそのまま日本に直輸入してもあまり意味がないことである。米国では、IND制度および日本と比べ圧倒的多数のFDA職員によって、FDAの担当者と製薬企業の担当者とが協議しながら新薬開発を効率的に進める体制が非臨床試験の段階から構築されており、スクリーニングPhase I 試験もその体制の中に組み込まれている。しかし日本では、独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」の実現により、今後人員的には改善が見込まれるものの、当分の間FDAと同じような体制の実現は望めない。

一方、EU型スクリーニングPhase I 試験（投与量上限100 μ g/man）についても、そのまま日本に導入することは困難である。その理由は、EU型スクリーニングPhase I 試験では、候補化合物の、放射性同位元素の1種であるポジトロン核種による標識が必要となるPETやAMS装置の使用が推奨されている。しかしながら、日本では欧米と異なり、放射性医薬品がほとんど普及しておらず、従って「EU型microdose臨床試験」による新薬開発に使用可能なPETやAMS装置が非常に少ない²⁰⁾。また、これらの装置を有していても、ポジトロン核種で標識した候補化合物の治験薬GMP下での製造は困難である（半減期2分の酸素-15, 10分の窒素-13, 20分の炭素-11, 110分のフッ素-18などによる標識化合物を、どうすればGMP的に保証できるのだろうか）。更に、日本では一般的に国民の間に放射性物質への恐怖心が強いことから、例えば微量であり、短時間で消失するものであっても、放射性同位元素で標識された（以下hotの）候補化合物を用いるスクリーニングPhase I 試験へのボランティアの参加は限られるであろう。従って日本においてスクリーニングPhase I 試験の導入を検討する場合には、上限投

与量や被験物質の検出方法に関し、日本独自の内容や体制を検討すべきであろう。

日本では、hotの化合物をヒトに微量投与して血中薬物濃度を測定することが欧米ほど簡単でないため、放射性物質で標識しない（以下coldの）被験物質の血中濃度を高感度に検出する技術が発達している。最近ではpg/mLオーダーの血中薬物濃度測定にLC/MS/MS法が常用されており、血中薬物濃度の定量限界は1~5pg/mLとされている^{21, 22)}。LC/MS/MS装置の性能の発達は日進月歩であり、本法による定量限界はpg(10⁻¹²g)/mLオーダーから更に下がって、0.1pg/mLのオーダーに移りつつある。従って日本においては、投与量上限がEUのmicrodoseの基準である100 μ g/manであったとしても、最新の適切な機種を選べば、coldの被験物質とLC/MS/MS法を使ってmicrodoseによるスクリーニングPhase I 試験を実施することは殆どの場合可能であると考えられる。

もし日本でcoldの候補化合物とLC/MS/MS法によりmicrodoseによるスクリーニングPhase I 試験ができるとすれば、その意義は大きい。なぜなら、放射性医薬品はその合成、運搬、保管、廃棄及び使用場所が厳しく規制されており、更に、半減期の短いものでは使用期間も限られるが、coldの被験物質にはこのような問題がなく、さらにLC/MS/MS法には、高感度のみならず特異性も非常に高いことから、未変化体だけでなく代謝物も同時に一斉定量することができるという利点もあるからである。

吸収されにくい物質の経口投与の場合や、測定時にイオン化されにくい物質の場合には、LC/MS/MS法を用いた日本型スクリーニングPhase I 試験において、100 μ g/manの投与量上限では血中濃度が定量限界未満となるため、投与量の上限を緩和する必要があるかも知れない。その場合、代わりに何らかの方法で、EUの基準以上にヒトの安全性を担保する必要があるとすれば、いくつかの方法が考えられる。一つの選択肢は単回投与毒性に関する情報の充実を図ることである。そ

のために、拡張型単回投与毒性試験に用いなかった動物種を用いて、通常型単回投与毒性試験を実施し、そのデータをスクリーニングPhase I試験の投与量設定に生かすことが検討されてよい。

また、別の選択肢として、日本型スクリーニングPhase I試験における投与量上限の緩和は、当面、経口剤や局所投与剤に限定し、静注剤は対象としないという方法も検討に値する。FDAやEUのスクリーニングPhase I試験では経口剤と静注剤で投与量上限を特に区別していないが、投与量に上限を設ける場合、候補化合物の由来や性状、及び投与経路を無視して、一律に一つの上限投与量を設けることは、科学的とは言えない。一般的に静注剤で副作用が発現する場合、経口剤に比べ投与から発現までの時間が短く、またときに重篤な副作用が発現することもありうるので、経口剤と静注剤とで異なる上限投与量を設定することは合理的であり、被験者の安全にも寄与する。

更に、別の選択肢として、もしスクリーニングPhase I試験を1度で全国的に認可することが困難であるならば、まず種々の条件の整った医薬関連の「構造改革特区」で実験的に認可し、安全性等に関する実績を評価した後認可を全国に拡大するという、2段階承認も検討されてよい。

ここまでは、先行している欧米に取り残されないようにという消極的スタンスから日本におけるスクリーニングPhase I試験を論じてきたが、画期的な新医薬品を創出して、資源に乏しい日本にふさわしい将来の知識・技術集約型輸出品目とするために、日本型スクリーニングPhase I試験を積極的に活用するというスタンスもあり得る。例えば現在、各分野でトランスレーショナルリサーチが国策として推進されているが、医学分野におけるトランスレーショナルリサーチとは、ゲノム科学の色彩が濃い基礎医学分野で発見された原理・原則的成果を、新医薬品や新医療技術の形で応用医学分野の成果に翻訳することを意味する。この翻訳の過程での最も高いハードルは、新規化合物のヒトへの最初の投与であるPhase I試験であることは誰しも認めるところであろう。このト

ランスレーショナルリサーチに日本型スクリーニングPhase I試験を積極的に取り込むことによって、このハードルをできる限り低くすれば、トランスレーショナルリサーチによる新医薬品の創出は大いに加速されるであろう。

1例を挙げると、オーファンレセプターをターゲットとしてデザインした新規化合物からの医薬品開発は日本が世界をリードしていると言われていた。しかし、肝心のPhase I試験の段階でもたまたましては欧米に容易に追いつかれてしまうであろう。そうかと言ってこの段階の臨床試験を海外で実施すれば前述の知的所有権弱体化の問題がある。デザインされた新規化合物について、*in vitro*系では得られない吸収や初回通過効果や排泄に関する情報を日本型スクリーニングPhase I試験によって早期に入手することにより、オーファンレセプターをターゲットとした画期的新薬の開発は大いに加速され、世界をリードし続けるかもしれない。日本独自のスクリーニングPhase I試験について、産・官・学による一刻も早い検討の開始が切望される。

謝 辞

本解説の内容に関し、貴重なご助言を賜りました、京都薬科大学薬物動態学教室 高田寛治教授、株式会社日本医学臨床検査研究所バイオアッセイ事業部長 棚山邦男取締役、および株式会社国際医薬品臨床開発研究所 SMO 本部 加藤尚道本部長に心より感謝いたします。

文 献

- 1) 国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター (PMDEC). 新有効成分含有医薬品承認状況. 医薬品情報提供システム [online] 2003 [cited 2003 Dec 16]. Available from : URL : <http://www.nihs.go.jp/pmdec/table5.htm>
- 2) Frantz S, Smith A. New drug approvals for 2002. *Nature Rev. Drug Disc.* 2003 ; 2 : 95-6.
- 3) Bolton BM, DeGregorio T. Trends in development cycles. *Nature Rev. Drug Disc.* 2002 ; 1 : 335-6.
- 4) 日本製薬工業協会. 開発段階別化合物数と承認取得

- 数(日本)およびステージ別新薬開発成功率(米国). In : *DATA BOOK 2000*. 2000 : 1-42, 2-22.
- 5) Monro A, Mehta D. Are single-dose toxicology studies in animals adequate to support single doses of a new drug in humans? *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996 ; 59 : 258-64.
 - 6) 加藤隆一. 第1相試験の重要性と必要な準備とその手法. 第16回日本臨床薬理学会, ワークショップ: 科学的第1相試験; 1995 Nov 2; 東京, 臨床薬理 1996 ; 27 (1) : 425-6.
 - 7) Jackson M, Dean L. The minimum non-clinical package for initiating Phase I clinical trials. In : Parkinson C, McAuslane N, Lumley C, Walker S, editors. "The Timing of Toxicological Studies to Support Clinical Trials", *Proceeding of a CMR Discussion Meeting held at Nutfield Priory, Nutfield, UK, May 1994*. London : Kluwer Acad. Pub. ; 1994 ; 99-108.
 - 8) Choudary J, Contrera JF, DeFelice A, et al. Response to Monro and Mehta proposal for use of single-dose toxicology studies to support single-dose studies of new drugs in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996 ; 59 : 265-7.
 - 9) US FDA Department of Health and Human Service. Single dose acute toxicity testing for pharmaceuticals. Revised guidance; Availability: Notice. *Federal Register* 1996 Aug 26 : 43933-5.
 - 10) 馬屋原 宏. Screening Phase I 試験とFDA型単回投与試験. *薬物動態* 1999 ; 14 (3) : 243-59.
 - 11) The European Agency for Evaluation for Medical Products, Evaluation of Medicines for Human Use. Position paper on the non-clinical safety studies to support clinical trials with a single low dose of a compound. CPMP/SWP/2599/02 ; 2003 Jan 23 ; London.
 - 12) ICH Stirling Committee. ICH Harmonized Tripartite Guideline (M3) "Guideline for Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals". 1997.
 - 13) 厚生省医薬安全局審査管理課. 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. 平成10年11月13日 医薬審第1019号. 1998.
 - 14) Osterberg R, DeGeorge JJ, Temple RJ. Personal communication. 1997.
 - 15) McClain M. Personal communication. 1997.
 - 16) Osterberg R. Personal communication. 1998.
 - 17) The European Parliament. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities* 2001 May 1.
 - 18) The European Agency for the evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation. Note for Guidance on the Pre-clinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products. CPMP/EWP/997/96; 1998 Jul 23 ; London.
 - 19) 文部科学省・厚生労働省. 全国治験活性化3カ年計画 [online] 2003 Apr 30 [cited 2003 Dec 16]. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/kasseika.html>
 - 20) Mayahara H. The Japanese Perspective on Radiopharmaceuticals. In : *The Proceeding of the Ernst Schering Research Foundation Workshop 48 "From Morphological Imaging to Molecular Targeting - Implications for Pre-clinical Development"*. 2003 Jun 11-13 ; Berlin. Berlin : Springer-Verlag. In press 2004.
 - 21) 井上則子, 後藤理恵子, 山根尚恵, 大橋友美, 村井久美. LC/MS/MSの機種によるプロスタグランディンE1誘導体の定量感度比較. 第14回日本薬物動態学会年会 ; 1999 ; 浜松. *薬物動態* 1999 ; 14 Suppl : s249.
 - 22) 国立医薬品食品衛生研究所. 審査報告書(カベルゴリン). 衛研発第2215号 [online] 2003 Feb 13 [cited 2004 Jan 26]. Available from : URL : http://www.pfizer.co.jp/pfizer/development/clinical_development/new_medicine_info/documents/shinsa/sinsa_h15_04_cabaser.pdf



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 欧州医薬品庁*1
Evaluation of Medicines for Human Use ヒト用医薬品審査

単回微量投与による臨床試験の実施に必要な 非臨床安全性試験に関する政策説明書

医薬品委員会
2003年1月23日

Position Paper on Non-Clinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)
London, 23 January 2003
CPMP/SWP/2599/02

訳 馬屋原 宏

| | |
|-------------------|----------|
| 安全性作業部会における審議 | 2002年6月 |
| CPMPへの答申 | 2002年6月 |
| 意見募集のための公表 | 2002年6月 |
| 意見書提出期限 | 2002年9月 |
| 安全性作業部会における意見書の審議 | 2002年10月 |
| CPMPにおける採択 | 2003年1月 |
| 発効日 | 2003年7月 |

*1 (訳注, 以下同じ) 本翻訳は, 本誌掲載について許諾を得る必要のないことを確認の上, 掲載する。欧州医薬品庁は, 以下, 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 5HB, UK Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 13 E-mail : mail@emea.eu.int http://www.emea.eu.int 本文書は, 以下, http://www.xceleron.co.uk/pdf/emea_position.pdf

1 緒言

医薬品のヒト臨床試験を実施するために必要な非臨床安全性試験は、国際調和会議 (ICH) において国際的調和が計られてきた。すなわち、これらの試験については、ICH Topic M3: 医薬品ヒト臨床試験の実施のための非臨床安全性試験のガイダンス, Topic S7A: ヒト医薬品の臨床試験のための安全性薬理試験のガイダンス, および Topic S7B: ヒト医薬品による心室再分極遅延 (QT間隔延長) の潜在的可能性の評価のための安全性薬理試験のガイダンスに概説されている。しかしながら、ヒトへの最初の投与に必要な非臨床試験に関しては、依然として地域によって異なる要求が存在している。

2 適用範囲

この政策説明書は、薬理的活性をもった化合物の、微量投与法を用いた単回投与のヒト臨床試験の実施に必要な非臨床安全性試験の共通基準を明確にするものである。

当文書の文脈においては、“microdose” (微量投与あるいは微量投与量) という術語は、in vitro および in vivo で得られた一次薬力学的データ (主薬効データ)^{*2}に基づき、「被験物質が薬理作用を示す投与量の計算値の100分の1以下 (典型的には低マイクログラム範囲あるいはそれ以下) および最大量100マイクログラムあるいはそれ以下の投与量」と定義される。このような臨床試験の1例として、ポジトロン断層撮影法 (PET), 加速器質量分析法 (AMS), あるいはその他の超高感度分析法を用いた特定物質の薬物動態学的/分布特性

や、受容体選択性プロファイルの初期解析のための臨床試験がある。

この政策説明書によってカバーされる臨床試験は、その本質において探索的 (予備-Phase I) であり、次の開発段階に進めるために最も適切な候補化合物あるいは剤型を選択するために、ただ1種の被験物質、あるいはかなりの数の密接に関連した医薬品候補化合物を用いて実施される。いずれの場合においても、投与される被験物質の総量は100マイクログラムを超えてはならない。

全ての非臨床安全性試験は、臨床試験参加者および患者の安全性評価のために十分なものでなければならぬし、ヘルシンキ宣言に概説された諸要求に添ったものでなければならぬ。しかしながら、必要とされる試験の範囲は、臨床試験の性質と目的に対してバランスの取れたものでなければならぬ。従ってCPMPは、予備-Phase I 臨床試験を実施する際の、既存のCPMP/ICH ガイダンスからある程度の逸脱は、科学的に正当化されるであろうと提言している。

3 新規医薬品候補をヒトに初めて投与する臨床試験の安全性を確保するために必要な非臨床安全性試験のための既存のガイダンスの概要

ヒト臨床試験を実施するために必要な非臨床安全性試験は調和が計られてきたが (緒言参照), ヒトへの最初の投与に必要な非臨床試験に関しては、地域差が存在している。EUにおいては、ヒトへの最初の単回投与のために、2種の動物 (うち1種は非げっ歯類) を用いた最少期間2週間の反復投与毒性試験が要求されている。しかしながら、アメ

^{*2} “Primary pharmacodynamics” は、「主要な薬力学」と解釈することもできるが、CTDでは、pharmacodynamics を primary pharmacodynamics と secondary pharmacodynamics とに区別していること、また、primaryの前にtheがついていることから、ここでは後者の意味に解釈し、「一次薬力学 (主薬効)」と訳した。ただし、厚生労働省のCTDの通知では、「一次・二次」ではなく、primary pharmacodynamics は「薬効を裏付ける試験」、secondary pharmacodynamics は「副次的薬理試験」と訳されている。

リカ合衆国においては、単回投与急性毒性試験があれば、場合によっては十分に単回投与のヒト臨床試験が実施できると考えられている。

1996年に、FDAは、単回投与急性毒性試験を利用してヒトの単回投与試験を実施することを許可する目的で、医薬品の単回投与急性毒性試験に関する通達を公布した。

ICH M3は、安全性薬理試験の実施を義務づけているが、その安全性薬理試験の内容はICH S7Aガイドラインおよび非循環器系医薬品によるQT間隔延長に関する評価の指針であるICH S7Bガイドラインに詳述されている。

バイオテクノロジー由来医薬品に対しては、安全性評価をケースバイケースの原則に則って検討すべきであるが、これらの医薬品も同様に単回微量投与ヒト臨床試験の実施対象となるであろう。ガイダンスはICH トピック S6に記述されている。

抗がん剤については、ヒトへの最初の投与に先立つ非臨床評価のガイダンスが、「抗がん剤の前臨床評価に関するCPMPガイダンス」に記述されている。

4 勧告

4.1 拡張型単回投与毒性試験および生命維持器官の機能に対するその他の作用

ICH M3は安全性薬理試験、単回投与毒性試験および反復投与毒性試験の実施を勧告している。これらの毒性試験の組み合わせは、種の選択がin vitro代謝の比較データおよびin vitro一次薬力学的/生物学的活性の比較データに基づいて正当化されるならば、ただ1種のほ乳類による、通常よりも拡張された単回投与毒性試験で置き換えることができる。

この拡張型単回投与毒性試験は、1群の対照群および最少毒性発現用量を含む各用量を確立するに足る十分な数の薬物投与群を含んでいなければならない。低毒性の化合物については、限界用量法が使えるであろう。限界用量（上限用量）を決定するためには、複数の動物種からヒトへの異種間物差し法（allometric scaling）*3および、安全係数1,000を使うべきである。もしも限界用量*4で毒性が認められた場合には、無毒性量を明らかにしなければならない。

動物数は、試験結果の信頼性の高い解釈を保証できるような十分な数でなければならない。雌雄両性を使うことを考慮すべきである。拡張型単回投

*3 Allometricとは、変数間の比率が一定でない関数関係をいう。二つの変数間の比率が一定で、一方の変数がゼロになればもう一方の変数もゼロとなるような関数関係のisometricの対立概念である。Allometric式は、 $Y = aX^b$ またはその対数変換型である $\text{Log } Y = \text{Log } a + b \cdot \text{Log } X$ で表される。1例として、縦軸(Y)に種々の動物の心拍数の対数値を、横軸(X)にそれらの動物の体重(BW)の対数値をプロットすると、 $\text{Log } Y = \text{Log } a + b \cdot \text{Log } (\text{BW})$ は種を越えて殆ど完璧な直線の相関性を示す(Chasseaud, L. F.: Role of Toxicokinetics in Toxicity Testing, in "Drug Toxicokinetics", ed. by P. G. Welling and F. A. de la Iglesia, Marcel Decker Inc., 105-142, 1993)。この直線グラフを使えば、例えばある動物の体重が分かればその動物の心拍数をかなりの正確さで推定できる。同様に複数の動物の最少毒性量や無毒性量が分かれば、体重や体表面積の比較から、ヒトの最少毒性量や無毒性量が推定可能である。また、このような推定方法を、allometric scaling(異種間物差し法)と呼ぶことができる。

*4 この段落で用いられている限界用量法(limit dose approach)及び限界用量(limit dose)の意味は、EU(EMA)の他のガイドラインにおける意味とは異なることに注意する必要がある。例えばEUの「抗がん剤の前臨床評価のためのガイドライン(CPMP/SWP/997/96)」では、単回投与毒性試験において、「重篤な毒性徴候もしくは死亡が発現する用量における評価」が必要であるとし、そのような評価法をlimit dose approachと定義しているが、この定義は、明らかに本Position Paperのこの段落での用法とは異なる。

与毒性試験は、最少数の動物から最大量の情報を得ようデザインすべきである。通常2種の投与経路、すなわち静脈内投与と臨床使用予定経路とを用いるべきである。これら2種の投与経路を使えば、投与部位の局所刺激性の評価も可能であろう。ヒトにおける投与経路が静脈内投与であれば、動物試験においてもこの投与経路だけで通常は十分であろう。

試験期間は14日間とすべきであり、2日目（投薬日を1日目と定義する）に中間屠殺をすべきである。全ての死亡例を記録すべきである。毒性及び臨床症状の発現時期、継続期間、および回復性を記録すべきである。剖検は瀕死屠殺された動物、死亡動物、あるいは2日目と14日目の試験期間終了動物を含む、全ての動物について実施すべきである。

拡張型単回投与毒性試験は、最少限2回（2日目と14日目）の血液学的および血液生化学的検査、ならびに病理組織学的検査の情報が得られるようにデザインすべきである。

被験物質が局在する器官系であればどれでも、また例えば、画像撮影装置によって視覚化が計画されている器官系についても、情報を入手すべきである。

加えて、薬物のスクリーニングにおいて得られた生命維持器官の機能等の安全性パラメーターに関して、被験物質および／あるいは近縁の医薬品、あるいはそれらの薬剤分類について、全ての入手可能な背景情報を入手しておくべきである。このような情報の例として、受容体スクリーニングのプロファイル、HERG及びその他のイオンチャネルにおける活性、活動電位に対する影響、行動スクリーン等がある。

4.2 遺伝毒性試験

In vitro の遺伝毒性試験は、当該ICH ガイダンスに勧告されているように実施すべきである。しかしながら、もしもその被験物質がよく知られた化学物質クラスに属していて、そのクラスを代表するほかの物質について遺伝毒性データが得られるのであれば、細菌による突然変異試験（Ames 試験）に加え、染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験またはin vitro 小核試験の3試験のうち一つを、いずれも縮小あるいは軽減されたバージョンで実施すれば十分であろう。もしも遺伝毒性試験の縮小／軽減バージョンを使う場合には、その変法が科学的に妥当であり、確実なデータが得られることを示すデータを用意しなければならない。もしもあいまいな、あるいは陽性の結果が得られた場合には、追加試験を実施すべきである。

4.3 局所刺激性試験

拡張型単回投与毒性試験が臨床投与経路を使って行われる場合は、局所刺激性試験は不必要であろう。

5 結語

放射性医薬品に関しては、それぞれ対応する安定同位体の被験物質を、拡張型単回投与毒性試験および遺伝毒性試験の両方に使用するべきである。

ヒトへの投与に先立って、例えば多数の類縁物がスクリーニング・プログラムに含まれる場合には、スクリーニング・プログラムに含まれる個々の被験物質について、それらの一次薬力学作用（主薬効）に関する適切な情報を入手しておくべきである。

試験依頼者は、ヒト臨床試験に初めて移行する前に、適切な安全性評価が遂行できるよう常に保証

しなければならない。もしも毒性が観察された場合には、ヒト臨床試験に移行する前に、追加試験による毒性の解析が必要となるかも知れない。安全域及び観察された毒性のタイプを明らかにすべきである。

全ての非臨床安全性試験は、GLPの原則に則り実施すべきである。

上述の軽減／短縮された試験（ICH ガイダンスの M3, S7A および S7B と比較して）は、用量漸増法による臨床試験あるいは上述よりも高い投与量／

曝露量による各種の臨床試験の実施には不十分である。このような試験に必要な非臨床試験のガイダンスは、ICH M3, S7A および S7B に記載されている。バイオテクノロジー由来産物の非臨床安全性評価は、ICH トピック S6 に概説されているように、ケースバイケースの原則に則り検討されるべきである。抗がん剤の非臨床試験のガイダンスは、「抗がん剤の前臨床評価に関する CPMP ガイダンス」に記載されている。本政策説明書に記載された拡張型単回投与毒性試験法や遺伝毒性試験に関する勧告は、これらの製品カテゴリーに応用するには不適切であると考えられる。

* * *