

# マイクロドーズ臨床試験の実施基盤 指針作成への提言

杉山 雄一<sup>1)\*1,2</sup> 栗原千絵子<sup>2)</sup> 馬屋原 宏<sup>3)</sup> 須原 哲也<sup>4)</sup>  
池田 敏彦<sup>5)\*1</sup> 伊藤 勝彦<sup>6)</sup> 矢野 恒夫<sup>7)</sup> 三浦 慎一<sup>5)\*3</sup>  
西村伸太郎<sup>8)</sup> 大塚 峯三<sup>9)\*1</sup> 小野 俊介<sup>10)</sup> 大野 泰雄<sup>11)</sup>

## Basis for the conduct of microdose clinical trials in Japan : A proposal toward formulation of guidelines

Yuichi Sugiyama<sup>1)</sup> Chieko Kurihara<sup>2)</sup> Hiroshi Mayahara<sup>3)</sup> Tetsuya Suhara<sup>4)</sup>  
Toshihiko Ikeda<sup>5)</sup> Katsuhiko Itoh<sup>6)</sup> Tsuneo Yano<sup>7)</sup> Shin-ichi Miura<sup>5)</sup>  
Shintaro Nishimura<sup>8)</sup> Minezo Otsuka<sup>9)</sup> Shunsuke Ono<sup>10)</sup> Yasuo Ohno<sup>11)</sup>

- 1) Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
- 2) Center of Life Science and Society
- 3) International Clinical Research Organization for Medicine
- 4) Department of Molecular Neuroimaging, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
- 5) Drug Metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.
- 6) Foundation for Biomedical Research and Innovation
- 7) Department for Research on the Future Key Technology, Japan Science and Technology Agency (JST)
- 8) Advanced Technology Platform, Analysis & Pharmacokinetics Research Labs, Astellas Pharma Inc
- 9) The Japanese Society for the Study of Xenobiotics
- 10) Pharmaceutical Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
- 11) National Institute of Health Science

---

1) 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室 2) 科学技術文明研究所

3) (株)国際医薬品臨床開発研究所 (InCROM)

4) (独)放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究グループ

5) 三共(株)薬剤動態研究所 6) (財)先端医療振興財団 7) (独)科学技術振興機構キーテクノロジー研究開発業務室

8) アステラス製薬(株)創薬推進研究所先端技術研究室 9) 日本薬物動態学会

10) 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 11) 国立医薬品食品衛生研究所

\*1 有限責任中間法人医薬品開発支援機構

\*2 東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座

\*3 日本製薬工業協会医薬品評価委員会

## Abstract

A microdose clinical trial is a clinical study with a single “microdose” of a test substance(s), conducted for the purpose of selecting a candidate substance based on pharmacokinetics information obtained using labelled compound(s) and Accelerator Mass Spectrometry (AMS) or with imaging technology using PET; or with non-labelled compound(s) and LC/MS/MS. A “microdose” may be defined as a dosage level less than 1/100th of the test substance calculated to yield a pharmacological effect, with a maximum dose of 100 µg. Because of such a limited dosage, the risk to a human subject is regarded as minimal. Regulatory authorities in the European Union and the United States have clarified in each of their guidance documents non-clinical safety studies to support the microdose clinical trial. Harmonization of the guidelines, including those of Japan, would be accomplished through a revision of the ICH-M3 tripartite guideline “The timing of non-clinical safety studies for the conduct of clinical trials”, official discussion of which started in 2006.

In Japan, however, there are certain issues that need to be clarified to encourage microdose clinical trials, not only the requirements of non-clinical study but also regulatory issues concerning the clinical study: quality assurance of tested product; use of radioisotope, etc. Therefore the authors, keenly interested in this topic from their varying viewpoints according to their own areas of specialization, have voluntarily participated in a “microdose clinical-trial study group” led by Sugiyama. They have discussed the issues intensively, and have reached a consensus on how to develop guidelines for the conduct of microdose clinical trials in Japan. This article provides some of the outcomes of their discussion and a number of proposals for inclusion in the guidelines.

## Key words

microdose, exploratory investigational new drug, non-clinical safety studies, pharmacokinetics, imaging methodology

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2006 ; 33 : 649 - 77.

# マイクロドーズ臨床試験の実施基盤

## 指針作成への提言

### 目次

#### I 序論

1. はじめに
2. 背景：世界的動向
3. 背景：国内動向
  - 1) 日本薬物動態学会の動き
  - 2) 日本製薬工業協会の動き

#### II 安全性

1. 安全性検討の方法
2. 急性毒性との比較による考察
3. 遺伝毒性物質のTTC (Threshold of Toxicological Concern) との比較による考察
4. 遺伝毒性がん原性物質の発がん性の閾値からの考察
5. マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床安全性試験

#### III 予測性

1. 分析手法とその妥当性
2. Mass Balance (物質収支) 試験
3. 治療用量との線形性
4. ポジトロンCT (PET) を用いた薬物の評価
5. 分子イメージング技術活用の展望

#### IV 規制枠組

1. 被験者の保護と信頼性保証
2. 治験が臨床研究か
  - 1) 刑法および医事法学
  - 2) 薬事法
  - 3) 倫理
3. 非臨床試験および製剤の品質保証
4. RI 標識物質に関する規制

#### V 提言

1. 制度改正と知識の共有化
2. マイクロドーズ臨床試験についての公式検討
3. 科学的検証とプロジェクト・マネジメント
4. 指針作成への提言

## I 序論

### 1. はじめに

「マイクロドーズ臨床試験」が一定の範囲の医薬品開発の効率化に有効な方法であることは、欧州医薬品庁(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : EMEA) が 2003 年に政策文書 (position paper, CPMP/SWP/2599/02)<sup>1)</sup> を、米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration : FDA) が 2006 年に Exploratory-IND (以下探索的 IND) ガイダンス<sup>2)</sup> を発行したことによって、国際的コンセンサスとなった (Table 1)。

マイクロドーズ臨床試験とは、被験物質を薬理作用を示す投与量計算値の 1/100 未満かつ 100  $\mu$ g/human 以下の用量で単回投与する臨床試験である<sup>\*4</sup>。医薬品臨床開発初期において薬物動態面からの開発候補物質スクリーニングを目的に行われる。分析手法としては、被験物質を<sup>14</sup>Cで標識し AMS (Accelerator Mass Spectrometry : 加速器質量分析法) を用いて血漿中 (あるいは尿中、糞中) 薬物濃度を測定するのが基本である。また現状では例数が十分ではないが、標識物質を用いずに高感度の LC/MS/MS により測定する方法も研究されている。得られる情報は、総放射能の、またクロマトグラフィーを併用した場合には未変化体や代謝物の AUC, T<sub>1/2</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, 分布容積, 初回通過効果, 生物学的利用率, 尿糞中排泄率等の薬物動態学的情報である。また、被験物質を<sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F等のポジトロン核種で標識し、ポジトロン CT (PET : Positron Emission Tomography, 陽電子放射断層撮影法) を用いて測定することで、血中、尿中のみならず、被験物

質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定することも可能となる。PET による手法は、画像診断薬の開発にも有効である。

欧米では、医薬品規制当局・製薬業界・アカデミアによる実施の成果も踏まえた学術的討議が重ねられ、当局による公式文書発行に至った<sup>1-3)</sup>。さらに、日米欧三極による ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議) でも、マイクロドーズ臨床試験を含む探索段階の臨床試験に必要な非臨床試験のあり方を再検討すべく「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」<sup>4)</sup> (以下、「ICH-M3」) 見直しのための非公式委員会 (Informal Working Group) が 2006 年 6 月に立ち上がり<sup>5,6)</sup>、同年秋には正式の専門家作業グループ (Expert Working Group) に昇格、改訂 ICH-M3 ガイドラインは 2007 年下半期には Step 2 に、2008 年 10 月か 11 月には最終化される見込みである<sup>7)</sup>。

しかし一方、日本国内でのマイクロドーズ臨床試験の実施にはいくつかの障壁があり、国外で実施される傾向も示唆されている。これにより化合物の情報在国外に流出する懸念、国外の被験者を利用することの道義的問題も指摘されている。「障壁」とは、主に Table 2 に示すような点について、国内での認識が十分でない、または規制当局の見解が明確に示されていないことである。

こうした障壁を克服するための議論が、複数の学会シンポジウムや研究会等で行われてきた。それら会合での意見交換をさらに深めるために、杉山が主導する私的な研究会である「マイクロドーズ臨床試験研究会」<sup>\*5</sup>に参加した者の間で、Table 2 に示すような論点について、一定範囲で見解の一致を見出しうることを、また、さらなる研究、体

\*4 文献 1) を参照し記載。より詳しい内容は Table 1 を参照。

\*5 杉山が各分野の有識者に呼びかけて設けた私的な研究会で、これまでに 3 回の会合 [2006 年 1 月 26 日(木), 5 月 30 日(木), 9 月 4 日(月)] を開催した。本稿執筆作業は第 2 回会合参加メンバーを中心に発足し、完成間際に第 3 回目会合を設けた。なお、研究会発足以前の、日本薬物動態学会における組織的な検討、他の学会の公開シンポジウム等における検討をも踏まえている。本誌 717 頁からの FORUM に研究会メンバーからの寄稿がある。

Table 1 Non-clinical safety studies to support phase 1 or microdose clinical trial defined in the documents by ICH, and regulatory authorities of European Union, and United States

EU及び米国の公式文書における従来型第Ⅰ相試験及びマイクロドーズ試験の実施要件		
	EU*1	米国*2
<b>従来型の第Ⅰ相試験 (first in human 試験)</b>		
ICH-M3における要件	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性薬理試験〔呼吸器・循環器・中枢機能への影響評価〕</li> <li>・単回投与毒性試験</li> <li>・反復投与毒性試験</li> </ul> 注：以下は上記以外に必要とされる情報： <ul style="list-style-type: none"> <li>・トキシコキネティクスデータは第Ⅰ相以前に、その他の薬物動態データは第Ⅰ相終了までに)</li> <li>・遺伝毒性試験 (第Ⅰ相開始までに <i>in vitro</i> 変異原性試験と染色体異常試験, 第Ⅱ相開始までに遺伝毒性試験の標準的組み合わせ)</li> <li>・がん原性試験 (特別の理由がなければ臨床試験実施前に終了しなくてよい)</li> <li>・生殖発生毒性試験 (妊娠可能な女性を対象とする場合は三様々々)</li> <li>・小児対象試験は事前に成人の情報が必要であり、非臨床については個別判断*3</li> </ul>	
単回投与の場合	・2種の動物(1種はげっ歯類)を用いた2週間反復投与毒性試験	・場合によって単回投与急性毒性試験のみで可
<b>マイクロドーズ臨床試験</b>		
投与量上限	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> で得られた一次薬動学的データに基づく薬理作用発現量計算値の1/100未満かつ, 100 µg/human 以下</li> <li>・1個ないし相当数の関連候補化合物の中から最適化合物をスクリーニングする目的で実施</li> <li>・複数の候補化合物を投与する際も、総量は 100 µg/human 以下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動物実験データに基づく薬理作用発現量計算値の1/100未満かつ最大用量が100 µg/human 以下</li> <li>・イメージング剤は、後者の基準</li> <li>・1個ないし相当数の関連候補化合物の中から最適化合物をスクリーニングする目的で実施</li> <li>・タンパク製剤では30ナノモル以下</li> </ul>
投与回数	・単回投与	・単回投与
単回投与試験の最高用量	最小限の毒性発現用量または投与量の1,000倍	最小限の毒性発現用量またはたとえば100倍の安全域を確保
マイクロドーズ臨床試験に必要な非臨床試験	・拡張型単回投与毒性試験(種の選択が正当化できる場合, 1種のほ乳類, 両性)	・拡張型単回投与毒性試験(種の選択が正当化できる場合, 1種のほ乳類, 両性)
その他の非臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<i>in vitro</i> 遺伝毒性試験は実施すべき(同じクラスの物質につき遺伝毒性データがあればAmes試験と染色体異常を調べる簡易型試験で代替可)</li> <li>・局所刺激性試験(ただし拡張型単回投与毒性試験が臨床投与経路で実施される場合は不要)</li> </ul>	・遺伝毒性試験及び安全性薬理試験は不要
その他の規制枠組	・GLP, ヘルシンキ宣言*4	・GLP, IND規則*5
対象外	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バイオテクノロジー由来医薬品にはICH-S6<sup>8)</sup>ガイダンス適用. マイクロドーズ臨床試験の適用はケースバイケースで可能かもしれない</li> <li>・抗がん剤(CPMPガイダンス)</li> </ul>	・生物製剤(ICH-S6)について本ガイダンスの適用は適切でない場合もある

\* 1: マイクロドーズ臨床試験については, EMEA の 2003 年の position paper<sup>1)</sup> より.\* 2: マイクロドーズ臨床試験については, FDA の 2006 年のガイダンス<sup>2)</sup> より.\* 3: ICH-E11<sup>9)</sup> に, 成人の情報が必要としない場合などについての詳細が記載されている.\* 4: position paper 発行後 2004 年が加盟各国での EU 臨床試験指令<sup>10), 11)</sup> の国内法化期限であり, これにより GCP・GMP 適合となる.\* 5: 米国食品医薬品法に基づく連邦行政規則 21CFR312. これにより GCP・GMP 適合となる. GMP については第Ⅰ相試験用 CGMP ガイダンス<sup>12)</sup> にマイクロドーズ臨床試験についての考え方も述べられている. ただし, 論文既発表の化合物で薬理作用が全く無い場合は IND 対象外であるが, IRB と放射性医薬品研究委員会の審査は必要, と注記されており, FDA の「リスクが最小限」の研究を規制対象外に置くとの法律によるものと思われる.

Table 2 Issues concerning microdose clinical trials in Japan

<p>【規制上の問題】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・マイクロドーズ臨床試験の前提となる非臨床データ・パッケージの要件</li> <li>・マイクロドーズ臨床試験における放射性標識物質使用に対する規制</li> <li>・マイクロドーズ臨床試験における被験物質および標識物質の品質保証の水準</li> <li>・マイクロドーズ臨床試験は「治験」「治験外臨床試験」のいずれの枠組で行うべきか</li> </ul> <p>【用法上の問題】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・開発プロセス全体の中でのマイクロドーズ臨床試験の位置付けと効用</li> <li>・AMS, LC/MS/MS, PET による測定法の使い分け</li> <li>・マイクロドーズと薬効用量との薬物動態的線形性の評価および結果の解釈</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

系化、啓蒙活動が必要であることが確認され、国内でのマイクロドーズ臨床試験の適切な実施を促すべく指針を作成すべきことが合意された。マイクロドーズ臨床試験の効用に疑問を呈する意見も国内に存在するが、実施の意義の有無は個別ケースごとに異なるため、実施基盤を整備する必要性は確実にあるとの見解に基づく合意である。本稿は、研究会での検討内容を公表し、より広く議論を喚起することを目的として構成したものである。

## 2. 背景：世界的動向

近年の医薬開発の技術革新を受けて創薬ターゲットと候補化合物が増大する一方、安全性と科学的信頼性に対する要求の高まりによって新薬開発プロセスは停滞し、開発費の増大が世界的な問題となっている<sup>13)</sup>。マイクロドーズ臨床試験は、こうした状況における候補化合物スクリーニング手法の一つとして、2003年にEMAの医薬品委員会 (Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP) による政策文書 (position paper)<sup>1)</sup> によって公式に位置づけられた。Phase 0 試験とも呼ばれる初期臨床試験の一種であり、その目的及び内容から、1996年にFDAが公認したスクリーニング Phase I 試験<sup>14), 15)</sup> の一種ともいえる。健康成人を対象としたマイクロドーズ臨床試験は主に規制当局による審査がない英国において1997年頃から Ethics Committee (倫理委員

会)の承認のもとで実施されてきたが<sup>16)</sup>、2001年にEU域内の医薬品規制の地域差を解消する目的でEU臨床試験指令<sup>10), 11)</sup>が布告され、3年後の2004年5月からEU域内の全ての臨床試験に各国の規制当局による許可が必要とされるようになったため、マイクロドーズ臨床試験も規制の対象となった。

一方米国では、1996年に公認されたスクリーニング Phase I 試験<sup>14)</sup>は、一時運用が停止された後スクリーニング IND 制度<sup>17)</sup>となり2005年末まで運用されてきたが、その後見直しが行われ、改良版である Exploratory-IND (「探索的 IND」) ガイダンス<sup>2)</sup>が2006年1月、FDAから発表された。このガイダンスには、以下の3種の初期臨床試験が含まれている：

- (i) マイクロドーズ臨床試験 (米国型)
- (ii) 薬理学的臨床至適用量決定のための初期臨床試験
- (iii) 作用機序 (MOA) 検討用の臨床試験

最近 EMA は、FDA の探索的 IND ガイダンスの最終化を受け、現在のマイクロドーズ試験実施に関する基準に加え、薬効用量を含めた探索的臨床試験実施のための新しい基準作成に1年後を目処に取り組んでいることを表明した<sup>18)</sup>。また、今年6月に横浜で開催された ICH 国際会議の Safety Brainstorming においては、探索的臨床試験を意識した ICH-M3 の見直しを取り上げられ、Steering Committee も本年10月シカゴ会議からの検討開始に同意した<sup>5), 6), 19)</sup>。

### 3. 背景：国内動向

国内でも、日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本トキシコロジー学会、日本核医学会、日本分子イメージング学会、日本質量分析学会などが、学会等でマイクロドーズ臨床試験を取り上げてきた。本稿では、具体的提言を発表し、別法人設立に至った日本薬物動態学会の動向、及び実際に開発プロセスにマイクロドーズ臨床試験を取入れている・または取入れることの適否を検討している当事者である製薬企業の協会である日本製薬工業協会（製薬協）の動向を、紹介する。

#### 1) 日本薬物動態学会の動き

日本薬物動態学会では、少量の放射性同位元素（radioisotope：RI）を用いる臨床試験（ヒトRI試験）の意義について10年以上議論を重ねてきた。ヒトRI試験は欧米では公認されているが、日本では被爆国としての社会の理解を得る方策が十分検討されず、実施し難い状態が続いてきた。2002年学術年会フォーラム終了後に、ヒトRI試験実施を実現化する仕組みを構築していくことが提唱され、自主的な委員会が結成された。

2004年1月には学会に「薬物動態試験推進委員会」（委員長：大野泰雄）と3つの小委員会〔(1)ヒトRI試験の推進と実施のための具体的方法の策定（委員長：池田敏彦）；(2)マイクロドーズ臨床試験を含む探索的早期臨床試験の推進（委員長：大野泰雄）；(3)バイオマーカーを活用したPK/PD試験の推進（委員長：杉山雄一）〕が設置された。同委員会では、学会の目的は学術的発展と会則に規定されているが（第3条）、学術の延長線上に人類の健康福祉への貢献が含まれるとみなし、そうではあっても社会的使命は学会の意図を反映した別の団体が果たすべきであるとする考えに合意した。その後2004年学術年会での辻彰会長の講演およびフォーラムでの議論<sup>20)</sup>を受け、2005年12月「有限責任中間法人医薬品開発支援機構」が設立され、その下部組織として「中央倫理審査委員会」および「放射線内部被曝評価委員会」が設

置された。同法人は、医薬品開発の効率化のための仕組みや方法についての調査研究、ヒトRI試験における被験者の安全性確保のための内部被曝線量評価、その他の臨床試験支援を事業として行うものと、定款に定められている。

上記法人設立と同時に、薬物動態試験推進委員会での検討結果に基づき、臨床薬物動態試験実施の障壁となる社会的・制度的問題の真の原因を見極め取り除いていくことが重要との認識のもと、マイクロドーズ臨床試験の有用性への展望を学会として認め、実施のための指針作成を希望する意見書がまとめられた<sup>21)</sup>。

#### 2) 日本製薬工業協会の動き

日本製薬工業協会（製薬協）医薬品評価委員会内の基礎研究部会と臨床評価部会では、国内における探索的臨床試験実施に向けたタスクフォース活動を2005年4月から開始した。このうち基礎研究部会では、「探索的臨床試験への非臨床試験検討」をテーマとし、探索的臨床試験を実施するための非臨床試験の基準の提言を目標に活動を行っている。活動の一環として、2005年12月に製薬協加盟企業を対象に行った「国内における探索的臨床試験実施」に関する意識調査（73社中39社から回答）では、3分の2を超える企業が、国内において探索的臨床試験（開発初期に化合物選択に活用するマイクロドーズ臨床試験や、ラベル化合物の超微量投与でのmass balance（物質収支）試験を含む）を実施するための環境整備、かつ当該試験に関するガイドライン制定を望んでいることが明らかになった<sup>22)</sup>。その一方で、現状ではほとんどの企業は、環境の整備されている海外で探索的臨床試験を実施すれば良いという考えであり、2006年3月に仙台で開催された日本薬学会第126年会のシンポジウムでは探索的臨床試験を国内で実施する必要性が話題にもなった<sup>23)</sup>。

実際に探索的臨床試験を本邦に導入するためには、上記の意識調査でも明らかになったように多くの課題が挙げられる。具体的には、従来の治験の枠組みで実施するか、それとも新たな枠組みが必要かなどの規制関連、拡張型単回投与試験の受

当性を含めた非臨床試験実施基準の明確化,放射性標識化合物も含めた品質規格関連,放射性標識薬物使用に対する環境と法の整備,被験者の安全性の確保と倫理基準の明確化,試験のスピードとコストの検討,規制当局の受け入れ体制や審査基準の明確化,製薬企業および当局の考え方の統合などである。これらの課題を克服しないと国内での試験実施はまだ難しい状況であると,製薬協では認識している。

前述のように,ICH-M3の見直しが始動したことも踏まえ,当該試験を日本国内で実施することが難しいという現状は,早急に改善すべきである。国内における探索的臨床試験推進については,様々な立場の人たちの様々な意見が存在することから,まずは関係者間の対話を進め,コンセンサスを得ていくことが必要である。産官学の合意のもと有用な新薬を迅速に開発するため,今後の国内臨床試験に新しい流れが取り入れられていくことが期待されるとの認識から,製薬協としても,ICHのメンバーとしての活動と並行し,国内での探索的臨床試験実施の環境作りに向け,基礎研究部会と臨床評価部会がそれぞれの専門性を生かした活動を今後も継続する方針を明らかにしている。

## II 安全性

### 1. 安全性検討の方法

マイクロドーズ臨床試験の安全性については,以下三つの観点から検討しうる。

- (i) 「マイクロドーズ」と定義された用量についての安全性
  - (ii) マイクロドーズ臨床試験の安全性を確保するための非臨床安全性試験の内容
  - (iii) 臨床試験の管理体制と関わる安全性
- このうち(iii)については,「IV 規制枠組」の中で検討する。

ヒトに投与される薬物の毒性には,一般に急性毒性,慢性毒性及び特殊毒性(遺伝毒性,がん原

性など)がある。マイクロドーズ臨床試験は単回投与なので,このうち,慢性毒性は考慮しなくてよい。そこで,(i)の「マイクロドーズ」と定義された用量についての安全性の検討」は,急性毒性,遺伝毒性及びがん原性の面から詳細におこなうことにする。また,遺伝毒性及びがん原性の面からの検討は,遺伝毒性物質の1日許容摂取量TTC(Threshold of Toxicological Concern)との比較,およびがん原性の閾値との比較の2方向から行うことにする。

### 2. 急性毒性との比較による考察

マイクロドーズ臨床試験の安全性を論じる場合,まず理解すべきことは,マイクロドーズ臨床試験の投与量の上限の100 µg/humanがどれほど少量かということであろう。馬屋原<sup>24)</sup>は,マイクロドーズの上限量を風邪薬の1日用量(約1.5グラム)と比較すると,その15,000分の1であり,毎日1回,1年365日欠かさず,41年間以上も摂取してやっと風邪薬1日分となると考えればその投与量の微量さが実感できるであろうと説明している。

日本の規制当局でもマイクロドーズ投与の急性毒性面の安全性に関する文献的検討が行われている。2005年6月第32回日本トキシコロジー学会学術年会シンポジウムにおける,大野らによる薬物や化学物質の最低致死量についての調査<sup>25)</sup>をTable 3に示す。動物については単回投与と毒性試験,ヒトについては事故例などからの分析である。

経口投与でのLD50 或いはヒトでの最低致死用量LDLoが0.002mg/kgを下回ったものが2物質,0.002-0.02mg/kg以下が6物質,0.02-0.2mg/kgが3物質(以上はTable 3参照),その他,0.2-2mg/kgが26物質あった。なお,LD50が0.2mg/kg以下の物のうち,Botulinum toxinはげっ歯類での動物実験で容易に毒性を検出できるものであり,また,EmetineのラットでのLD50は0.012mg/kgとされているが,小児での経口LDは30mg/kgとの記載もあり,真偽を確認する必要がある。

Table 3 Lethal dose of a single oral administration of natural toxins, environmental chemicals, pharmaceuticals, etc.

	薬物名	動物	LD (mg/kg)	LDの内容	引用文献
1	Botulinum toxin		0.00001	LD50	①
2	TCDD		0.001	LD50	①
3	Abrin A toxin	human	0.007	LDLo	②
4	Abrin C toxin	human	0.007	LDLo	②
5	Lectin, from Abrus precatorius (Abrin A, Abrin C も同様)	human	0.007	LDLo	②
6	Thallium(I) sulphate	man	0.007	LDLo	②
7	Emetine dihydrochloride hydrate, ( + ) -	rat	0.012	LD50	②
8	Barium carbonate	human	0.017	LDLo	②
9	Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-ul-14C, 2,3,7,8-	rat	0.02	LD50	②
10	Colchicine	human	0.086	LDLo	②
11	Chlordane	woman	0.12	LDLo	②
12	Digitoxin	cat	0.18	LD50	③

① : Casarett &amp; Douls 5th ed. P14

② : Sigma &amp; Aldrich, Library of Chemical safety data, 2nd ed.

③ : Merck Index

Colchicine のヒトでの LDLo は 0.086mg/kg とされていたが、ヒトでの臨床用量は 0.5-1mg であり、特異体質であったのかも知れない。Digitoxin の LD50 はネコで 0.18mg/kg とされているが、げっ歯類では 56, 60mg/kg と報告されている。一方、ヒトでの推定致死量はネコに近いがそれより低いと思われるが、薬用量は 0.1-0.2mg、飽和薬用量は 1.2-1.8mg (24-36 μg/kg) であり、マイクロドーズ臨床試験の条件では問題となる毒性は起こさないとと思われる。Lectin や Abrin toxin のような Ricin 類はヒトで強い毒性を現すが、ラットでは極めて毒性が弱く、動物実験からヒトでの強い毒性を予測するのは困難である。また、金属類のなかにはヒトで強い毒性を低用量で現す場合がある。TCDD や Chlordane のような有機塩素化合物は化学構造からその作用が予想可能であるし、また、ヒトでの急性毒性はモルモットと比較し弱い。

また、同シンボジウムで、笛木ら<sup>26)</sup> は、トキシンのような極端に強い急性毒性物質や活性型ビタミン、あるいはホルモンなどの生理活性物質で

はマイクロドーズ臨床試験レベルの用量でも何らかの薬理活性や毒性が見られるものがあるが、マイクロドーズ臨床試験の実施条件の一つである予想臨床薬効量の 1/100 未満という条件によりこれらの薬物は排除されるため、また、多くの場合、化学構造や従来の単回投与毒性試験で予想できることから、マイクロドーズ臨床試験の安全性の確保が可能と思われる、としていた。

以上より、マイクロドーズ臨床試験で定められた 100 μg 以下かつ薬効量の 1/100 未満という条件での臨床試験実施において特に毒性が問題となる薬物は無いと思われた。しかし、マイクロドーズの上限でも強い毒性を持つ物質がまれにはあるが存在するという事は、マイクロドーズ臨床試験の実施に先立って少なくとも通常型の単回投与毒性試験は必要であることを示している。また、毒性に種差が大きく、ヒトで強い毒性が現れる場合もあることから、そのような範疇の新規薬物については、特に安全性に留意して臨床試験を計画する必要がある。

### 3. 遺伝毒性物質の TTC (Threshold of Toxicological Concern) との比較による考察

馬屋原<sup>24)</sup>は、日常的に投薬される医薬品中に不純物として含まれる遺伝毒性物質の1日許容摂取量TTC(Threshold of Toxicological Concern)との比較によりマイクロドーズ臨床試験の上限投与量である100 µg/humanの安全性を考察した。以下その内容を要約して引用する。

TTCとは、全ての化合物に関し、その化合物特有の毒性の有無にかかわらず、それ以下ではヒトの健康にリスクを与えないと考えられる1日許容摂取量をいう<sup>27-29)</sup>。2006年6月、EUのEMEA(欧州医薬品庁)は、医薬品中に不純物として含まれる遺伝毒性物質の1日許容摂取量に関する最終化ガイドライン<sup>27)</sup>を発表した。このガイドラインでは、医薬品に含まれる不純物を、閾値と関連したメカニズムの証拠を十分に備えたもの(カテゴリ1)と、閾値と関連したメカニズムの証拠を十分に備えていないもの(カテゴリ2)に分け、それぞれについてヒトの1日許容摂取量を記載している。カテゴリ1に属する化学物質には、細胞分裂時の紡錘糸への作用、topoisomerase阻害、DNA合成阻害、防衛機構の過負荷、生理学的かく乱等の作用機序をもつものなどが含まれる。カテゴリ1の場合には、EUガイドラインは最適の動物種を選び、NOEL(無作用量)あるいはLOEL(最小作用量)及び適切なUF(不確実係数)を用いて1日許容摂取量を求めるよう勧めている。

一方、開発の初期段階ではほとんど全ての新薬候補化合物はカテゴリ2に分類される。EUガイドラインではこのような遺伝毒性が未知のカテゴリ2の医薬品中に不純物として含まれる遺伝毒性陽性物質の許容摂取量の上限を設定するためにTTCの概念を応用している。TTCは化学物質の遺伝毒性には閾値が無いと仮定し、ヒト生涯の発がんリスクが100万分の1以下であれば危険は無視できるとして計算した量であり、通常1.5 µg/

human/dayとされる<sup>27-29)</sup>。この危険率100万分の1以下、1日許容摂取量1.5 µg以下という数値は、もともと米国FDAが食品と接触する容器や包装から食品に移行する遺伝毒性陽性物質の1日許容摂取量の上限値として定めた数値である<sup>29)</sup>。米国では毎年約100万人のがん患者が発生するので、特定の薬物を生涯にわたって摂取した場合の新たながん患者の発生率が、この100万人に対し年に1人以下であれば無視できるとして定めた実質的安全量(VSD)であった。FDAは、この決定に際し数百種の発がん性物質のがん原性試験の成績を用い、混餌または飲水中の薬物濃度が0.5 ppb(1 ppbは10億分の1)であれば、それらのがん原性物質の殆どに対し安全係数2,000、例外的な一部に対して安全係数が200であることを確認したうえで、ヒトの1日の固形食物摂取量を1,500 g、液体の摂取量を1,500 mlと仮定し、これらが共に0.5 ppbの不純物を含むと仮定した場合の1日摂取量を $3,000 \text{ g} \times 0.5 \text{ ppb} = 1.5 \text{ µg}$ と計算し、これを1日許容摂取量と定めた<sup>28, 29)</sup>。

このTTC値1.5 µg/human/dayをマイクロドーズの上限値100 µg/human/dayと比較すると、もし被験物質が遺伝毒性物質であればそのマイクロドーズはEUガイドラインに記載された1日許容摂取量の基準を満たしていない。しかし、この1.5 µg/human/dayという許容量が生涯摂取の場合の1日許容摂取量であり、生涯摂取と単回投与の間には(寿命70年として)合計摂取量で $365 \times 70 = 25,550$ 倍の差があることから、単回投与の場合の1日許容摂取量はもっと大きくなるはずである。事実このEUガイドライン<sup>27)</sup>には、「ある種の状況、例えば投与期間が短い場合、生命を脅かす疾病の治療の場合、余命が5年以内の場合などは1.5 µg/human/dayよりも大きな1日許容摂取量が許される」と書いてある。しかし上記EUガイドラインは、生涯投与の場合の数値しか書いていない。

ところが最近、遺伝毒性物質の1日許容摂取量に関し、上記EUガイドラインの不記載部分を補い、投与期間に応じて1日許容摂取量を段階的に

論じた論文<sup>30)</sup>がMuellerを筆頭とするPhRMA(米国製薬協)の作業グループによって発表された。この論文によれば、生涯摂取の場合の遺伝毒性物質の1日許容摂取量をEUガイドラインと同じく1.5 µg/human/dayとし、EUガイドラインに記載が無かった投薬期間が1ヶ月まで、1ヶ月超3ヶ月まで、3ヶ月超6ヶ月まで、6ヶ月超1年まで及び1年超、の投薬期間の1日許容摂取量をそれぞれ120, 40, 20, 10, 及び1.5 µg/human/dayとしている。

マイクロドーズ臨床試験の1日の上限量の100 µg/human/dayは、このPhRMAグループ論文の1ヶ月以内投与の1日許容摂取量の基準値の最大量120 µg/human/day以下であり、基準を満たしている。したがって、単回のマイクロドーズは遺伝毒性物質のTTCに関する最新のEUガイドライン<sup>27)</sup>及びその不記載部分を段階的に補うPhRMA論文<sup>30)</sup>に照らして、安全であると結論される。

#### 4. 遺伝毒性がん原性物質の発がん性の閾値からの考察

発がん性の閾値については、馬屋原ら<sup>24, 31)</sup>が各種化合物の「発がん性の閾値」とその物質のマイクロドーズとを比較することにより、マイクロドーズ臨床試験の安全性を考察している。発がん性の閾値とは、がん原性試験において、発がん性も、あるいは自然発がん率の増大も認められない最大の投与量をいう。がん原性試験では試験の成立のために、通常、生涯投与しても生存率を低下させない範囲に投与量が設定されているため、発がん性の閾値とは、その動物種にとって、その物質の生涯投与の無毒性量であると考えてよい。従って各種化合物のマイクロドーズが、それらの物質の発がん性の閾値よりも十分に低ければ、その物質のマイクロドーズのヒトへの単回投与は、動物での生涯投与の無毒性量よりも十分に低用量を1回だけ投与することになり、極端な種差がなければ安全であると考えられる。

放射線や薬物による発がん性に閾値があるかど

うかについては、古くから論争があり、前項のTTCの概念は遺伝毒性物質の作用には閾値が無いと仮定して計算されたものであるが、馬屋原<sup>24)</sup>はマイクロドーズ臨床試験の安全性を論じた最近の論文で、遺伝毒性物質の発がん性、その前がん病変、および遺伝子突然変異に明確な閾値の存在を示す福島グループ<sup>32, 33)</sup>や祖父尼ら<sup>34)</sup>の報告を紹介し、遺伝毒性物質の作用には閾値が存在しないという仮説に基づいた現在の規制の体系の見直しが必要なことを論じている。また、これらの中期発がん性試験において、いくつかの発がん性物質の発がん性の閾値以下の薬物濃度である例えば1ppmとそれらの物質のマイクロドーズを比較して、これらの発がん性物質のマイクロドーズが1ppmの発がん性の閾値に対し、数百倍から数千倍の安全域を持つことを示し、マイクロドーズ臨床試験が発がん性やがん原性の観点から安全であると述べている<sup>24)</sup>。

Waddell<sup>35-37)</sup>は最近、米国NTP(National Toxicology Program)のデータベースを利用して約500種以上の化合物のがん原性試験のデータを解析し、ユニークなグラフに表示することで各種化合物の発がん性に明確な閾値があることを明らかにした。この閾値は化合物、動物種、性、臓器、腫瘍の種類により特有の値であり、投与分子数/kg/dayで表される。発がん性の閾値は、強い発がん性を持つ化合物では $10^{17}$ 分子/kg/day、弱いものでは $10^{21}$ 分子/kg/dayの範囲にある。Waddellの論文中のグラフにこれらの発がん性物質のマイクロドーズを記入することにより多くの物質について発がん性の閾値とそれらの物質のマイクロドーズを比較すると、合計投与量比較では強い発がん性を持つ化合物では約3桁、弱いものでは約6桁の安全域があることがわかった<sup>24)</sup>。また最も強力な発がん性を示す化合物の一つであるN-nitrosodiethylamine(NDEA)でさえも、そのマイクロドーズは、発がん性の閾値に対しては3桁以上、前がん病変であるaltered fociに対しても2桁以上の安全域を持つことが示されている。発がん性の弱い化合物の安全域は更に大きい。

マイクロドーズが発がん性の閾値に対してもつ3桁以上の安全域の存在は、マイクロドーズ臨床試験が安全なことを示唆している。また、動物とヒトの間の安全域に関してEUがPosition paper<sup>1)</sup>でいう1,000倍、及びFDAが探索的INDガイダンスでいう100倍の安全域の両方を満たしている。このことは、「マイクロドーズ臨床試験の実施のためには遺伝毒性試験は不要である」とするFDAの主張を裏付けるものである<sup>24)</sup>。

## 5. マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床安全性試験

各フェーズの臨床試験(治験)を実施するために必要な非臨床安全性試験は、ICH-M3ガイドラインに記載されているが、それらの非臨床安全性試験の種類や方法は、固定・不変のものではない。同ガイドラインの「適用範囲」の項には、以下のような記述がある。「近年、開発される治験薬の種類は大きく変化している(例:バイオテクノロジー応用医薬品)。このような医薬品に対しては、既存の安全性評価方式が必ずしも適当とは言えず(中略)、これらの事例では、特定の試験の簡略化、延期、または省略もありうる。」実際に、マイクロドーズ臨床試験に必要な非臨床安全性試験に関しては、EUのPosition Paper<sup>1)</sup>では、適切な種選択の基に拡張型単回投与毒性試験を実施すれば、(通常型)単回投与毒性試験、安全性薬理試験、及び反復投与毒性試験を省略できるとしている。また米国も、拡張型単回投与毒性試験を実施すれば(通常型)単回投与毒性試験、安全性薬理試験、及び反復投与毒性試験を省略できるほか、遺伝毒性試験も省略できるとしている。

馬屋原<sup>24)</sup>は、Phase I試験の実施の際にICH-M3ガイドラインで要求されている非臨床安全性試験のそれぞれについて、マイクロドーズ臨床試験の実施の際の必要性を検討し、マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床安全性試験は通常型の単回投与毒性試験だけでよいと結論している。ここでいう「必要な」の意味は、被験者の安

全性を確保するために、「規制当局が minimum requirement として新薬開発者に要求すべき」という意味である。すなわち、製薬企業が種々の理由、たとえば候補化合物のスクリーニングに際して情報が多い方がよいとか、治験審査委員会や規制当局に対し印象が良くなるとか、治験に際して被験者のインフォームドコンセントが得やすいであろうとか、いずれ承認申請のときに使えるからなどの理由から、規制当局によって要求される試験以外に独自の判断で非臨床安全性試験を実施するのは自由であるが、これら自主的に行う試験と、規制当局によって minimum requirement として要求される試験とは明確に区別して論じられなければならないとしている<sup>24)</sup>。マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床安全性試験については、今後製薬協のタスクフォース、厚生科学研究所、あるいはICHなど、様々な場で活発に検討されるであろう。

## III 予測性

### 1. 分析手法とその妥当性

マイクロドーズ臨床試験の分析手法としては、現在のところ以下の3つの類型がある。

- (i) <sup>14</sup>Cで標識した被験物質をヒトに投与し、AMS(Accelerator Mass Spectrometry: 加速器質量分析法)で分析
- (ii) 放射性物質で標識しない被験物質をヒトに投与し、高感度LC/MS/MS法により測定
- (iii) 半減期の短いポジトロン核種で標識した被験物質をヒトに投与し、PET(Positron Emission Tomography: 陽電子放射断層撮影法)で分析

それぞれにメリット・デメリットがあり、どのような化合物にどの方法が有効であるかを、今後検討してゆかなければならない。(i)の方法は、この後述べる mass balance(物質収支)試験、ヒトで生じる代謝物組成を調べるために最適な方法

である。未変化体のみならず、主要代謝物の体内動態を追うことができる。一方、(ii)の方法は、測定感度さえ充分であれば(感度は化合物によって異なる)、標識体を用いることなく、未変化体の体内動態(血中濃度推移、尿中排泄推移、バイオアベイラビリティ)を測定することができ、今後の実証的研究の発展が期待される。(iii)は血中のみならず、標的(薬効、副作用)組織中の体内動態推移を追うことができるという利点を有する。目的とする分子標的蛋白への結合性を評価することができるので、探索的IND試験に用いられることが多くなることが予想される。いずれの方法においても、マイクロドーズ試験が行われるときには、治療投与量で用いられる時との線形性が成立するかどうかの問題であり、この点について後述する。上記3つの手法の確からしさについて、以下2つの観点からの科学的検証が求められる。

- ・分析手法の妥当性
- ・評価手法の精度

本稿では、マイクロドーズ臨床試験を一つの分析手法として含むMass balance(物質収支)試験の概論を述べた後に、マイクロドーズ臨床試験と薬効用量の線形性についての現在の考え方、続いてPET試験に焦点を当てて分析手法の可能性について述べる。

## 2. Mass Balance(物質収支)試験<sup>38)</sup>

Mass Balance試験とは、薬物動態の全体像を把握するため、尿、糞便、必要に応じて呼気中における被験薬量並びに代謝物組成とその量を測定し、物質収支を明らかにするもので、臨床薬物動態試験のごく初期に行われる。しかし開発初期には代謝物の分析方法は十分に確立していないことが多く、放射性同位元素(RI)で標識した被験薬を使用せずに投与物質の動態を代謝物を含めて十分把握することは難しく、欧米では以前よりRIを用いて排泄経路の定量的把握や生物学的利用能(bioavailability)、残留性の有無、未知代謝物の存在の可能性を推定する臨床試験が行われてきた。

ヒトでの代謝物プロフィールを開発初期段階で確認し、動物実験結果と比較し、開発継続の可否および必要な薬理試験や毒性試験の種類と使用動物種、検討対象代謝物を決める手法である。マイクロドーズ臨床試験は、RIを用いるMass Balance試験の一つの手法として、微小用量についての定義を定めたものである。

わが国でも、通知「医薬品の臨床薬物動態試験について」<sup>39)</sup>に「尿および必要に応じて糞便中における被験薬量並びに代謝物組成とその量を測定し、物質収支(Mass Balance)を検討する」と明記され、「薬物相互作用の検討方法について」<sup>40)</sup>では、*in vitro*データから薬物相互作用の影響を評価する上でも、相互作用の認められたクリアランス経路が全身クリアランスにおいてどの程度の割合を占めているかについて推測することが重要であるとした。ただし、バイオ医薬品では免疫機序によるクリアランスや、構成アミノ酸への代謝、また、代謝分解物の組織成分への取り込みが大きいことが予想され、PKとPDとの不对応がありうるため、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」<sup>41)</sup>では、Mass Balance試験は有益ではなく、個々の医薬品の特性に応じた個別の手法による動態試験の実施と結果の解釈が必要とされている。

RadioluminographyやAMSの導入により、極めて低用量のRIでMass Balance試験が可能となったことを受け、わが国でもRI標識化合物を用いた臨床試験枠組みを整備することが必要とされ、薬物動態学会フォーラム委員会において2002年、以下のコンセンサスがまとめられた(資料1)<sup>42)</sup>。

将来的には、AMS、PETなどの分析手法を組み合わせ、標的指向性の高い化合物を選択する手法が開発されていくことが望まれる。さらに、放射性物質で標識しない化合物を、高感度LC/MS/MS法により分析する方法も今後検討を深めるべきである。これらの手法それぞれの特徴・長所・短所を見極めた上で、目的に応じた活用方法を示すことも、今後指針を作成する上での課題である。

資料1 RI 標識化合物を用いたヒト Mass Balance 試験に関するコンセンサス (フォーラム委員会)

- 1) ヒトでの薬効を薬物動態面から検証するためには活性体が血中に十分量存在することを早い段階で確認することが必要である。
- 2) ヒトでの安全性を薬物動態面から担保するためには、血中における被験物質と代謝物の動態を全て把握することが望ましい。
- 3) ヒトでの薬効や安全性を評価する上で排泄経路の把握を含めた被験物質および代謝物全ての消長と個々の代謝経路の占める割合を調べる Mass Balance 試験が必要である。
- 4) RI 標識化合物を用いた試験は、Mass Balance を迅速かつ効率的に調べるための唯一の方法である。
- 5) 欧米では適切な非臨床試験情報に基づき RI 標識化合物を用いたヒト試験を安全に実行してきた。
- 6) Radioluminography や AMS などの新技術の導入により、従来よりはるかに低いレベルの RI で代謝試験が可能となった。特に後者は被験者の安全についての懸念の無い天然放射能の変動程度の少量曝露で試験を可能とした。
- 7) 法律上 RI の定義に当てはまらない量の RI 標識化合物をヒトに投与することに (実施施設を考慮すれば) 法律上の問題はない。しかし、試験実施にあたってはボランティアに対する十分な説明に基づく同意が必要である。(また、RI 試験に準じた試験施設と実施要領での試験実施が必要。)
- 8) 文部科学省で法令取入れを進めている BSS で規定された新たな免除レベルで、<sup>14</sup>C の RI であるという定義レベルが、RI 量としては 3.7MBq から 10MBq に、RI 濃度としては 74Bq/g から 10kBq/g に緩和される予定であり、従来法での RI を使用したヒト薬物動態試験実施の可能性が高まった\*1。
- 9) RI 臨床試験を広く実施するためには、放射線取扱主任者の資格を有する者を含む特別な倫理委員会を設置するとともに、放射線による被曝と障害に関する専門家によるプロトコールのチェックが必要である。

\* 1 : この後に RI の定義が<sup>14</sup>C については 10 kBq/g 以上に緩和された。これは通常使う定義の dpm (disintegration per minute) では 600,000dpm/g となる。BSS は、国際原子力機関 (International Atomic Energy Agency : IAEA) による Basic safety standard (電離放射線に対する防護と放射線源の安全のための国際基本安全基準)。この中で、国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiation Protection : ICRP) の勧告に基づき、規制免除に関する基準を提示している。

### 3. 治療用量との線形性<sup>43)</sup>

マイクロドーズ臨床試験の有用性が評価される一方、投与量が予定臨床用量の 1/100 未満という極めて微量であるため、臨床投与量での体内動態との整合性が取れない可能性を指摘する意見もある。マイクロドーズと臨床投与量の範囲で、体内動態の線形性が保たれなければならないが、その保証は無いという指摘である。しかしながら、日本薬物動態学会での合意としては、ファーマコキネティクス理論によると、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<sup>21)</sup>。実際、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、薬物動態が原因で非線形性を生じる例は少ない。また、薬理学の一般的な

教科書<sup>44)</sup> に収載される医薬品を見渡しても大部分が線形性を示すものである。また、非線形のプロファイルを示すものであっても、マイクロドーズ臨床試験の試験成績を基に *in vitro* の試験成績並びに動物試験成績から総合的に判断すれば、予定臨床用量での薬物動態は十分に予測できる可能性も高い。

2005 年 3 月には、欧州で行われた CREAM (Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing) Trial と呼ばれる臨床試験の結果が発表され (ASCPT 2005, Orlando, Florida), 原著も刊行された<sup>45)</sup>。種々の特性を持つ 5 種の医薬品 [Midazolam, Diazepam, ZK253 (第 I 相試験後に開発中止), Warfarin, Erythromycin] でマイクロドーズと臨床投与量において血中濃度推移を比較した試験である。本試験は、企業コンソーシアムによる計画を、Xceleron という AMS による Mass Balance 試験を専門とする CRO が受託し、同

社CEOであるヨーク大学教授Garnerが主導した。5剤のうち3剤(Midazolam, Diazepam, ZK253)の補外性についてpositiveな結果が得られ,1剤については重要な薬物動態学的知見が得られた,としている。その後2006年に入り,EUによる研究助成「第6枠組計画」により,EU Microdose AMS Partnership Programme (EUMAPP)と称する,Xceleron社がリードする30か月間のEU域内共同研究に2.1millionユーロが助成されることが発表されている([http://europa.eu.int/comm/research/headlines/news/article\\_06\\_01\\_20\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/research/headlines/news/article_06_01_20_en.html))。

杉山は,医薬品候補化合物で補外性に問題があるとすると,以下の場合であるとしている。

- (i) 消化管における取り込み,排出トランスポーター(OATPs,MDR1,BCRPなど),代謝酵素(CYP3A4など)は,臨床投与量においては既に飽和が見えているのに対して,マイクロドーズでの投与においては,線形条件にあり,両者の投与量間において消化管吸収率が一定であるという線形性を確保することができない。
- (ii) 薬効の標的となる受容体は,臨床投与量においては,既に飽和しているが,マイクロドーズでの投与においては結合が線形条件であり,両者の投与量において分布容積が一定とならず,従って,血中半減期が変わってくる可能性がある。

後者の場合には,臨床データの予測にあたって最も重要な血中濃度下面積(AUC,曝露の指標)には影響を与えないので大きな問題にはならない。問題は前者のケースである。この可能性に対しては,今後の臨床研究により根拠に基づいて回答していくことが必要である。さまざまな物性(溶解度,膜透過性など),動態特性(代謝経路,酵素,トランスポーターによる基質認識性,蛋白結合性など)を有する既存医薬品を用い,AMS,LC/MS/MSなどの高感度分析法を用いて,ヒトでのマイクロドーズ臨床試験にて臨床投与量試験と整合性を持つ体内動態を示す化合物の基準を構築するこ

とが必要である。これら臨床試験の結果,整合性を示さない化合物については,*in vitro*動態特性データ(動物,ヒト)あるいは*in vivo*動物試験データとヒトマイクロドーズ臨床試験結果とを総合的に動態モデルを用いて解析し,乖離の原因を明らかにし,マイクロドーズ臨床試験の結果から臨床投与量での体内動態を精度よく推定する方法を構築することが必要となる。実際,杉山らは,*in vitro*での代謝,輸送,結合実験データより得られる速度論パラメータ(Km,Vmax)から,投与量依存的な体内動態の変化を予測することのできることを幾つか示すことができて<sup>46,47)</sup>。

#### 4. ポジトロンCT (PET) を用いた薬物の評価

マイクロドーズ臨床試験における生体内の微量な化学物質の計測方法の一つに,放射性同位元素で標識した化合物から得る放射線を,体の外から計測する核医学計測技術がある。その中でもポジトロンCT (PET: Positron Emission Tomography) は陽電子(ポジトロン)を放出する放射性同位元素で標識した分子を生体内に投与し,その分布画像だけではなく経時的動態をも画像化することができるため,臓器局所の正確な動態情報を得ることができる<sup>48)</sup>。また陽電子放出核種として<sup>11</sup>C,<sup>13</sup>N,<sup>18</sup>Fなどの元素が使用できるため,化合物の中にあるそれら元素をアイソトープで置換することにより化合物の構造を変えることなく標識することも可能である。また陽電子放出核種は半減期が短いことから被検者の被曝を考えると有利であるばかりでなく,下記の式に見られるように原理的に比放射能(単位分子当たりに標識できる放射能量)を非常に高くすることができる。

$$W(g) = 3.19 \times 10^{-10} \times T \times A$$

(W:核種1Ci当りの質量,T:半減期,A:質量数)

たとえば,半減期20分の<sup>11</sup>Cは半減期5730年の<sup>14</sup>Cに比較して約1.7億倍も比放射能を高くすることができるため,画像化に必要な放射能量を注射しても,その中に含まれる分子はナノモル・レベ

ルにとどまる。

PETを用いた医薬品の評価は、以下のような方法が行われてきている。

- ( i ) 医薬品候補化合物を直接標識してその体内分布と動態を調べる方法
- ( ii ) 医薬品の標的となる生体内分子に選択的に結合する化合物を標識し、生体内で医薬品が標的分子にどの程度結合するかを競合阻害の原理で測定する方法
- ( iii ) 血流や糖代謝といった非特異的な指標の変化を測定する方法

マイクロドーズ臨床試験に当たるのは標識した医薬品候補化合物の全身あるいは特定臓器における経時的動態や、血中代謝物の変化である。PETの利点は全身の動態が画像で経時的に追えることであるが、半減期が短いことからその計測時間は6半減期がほぼ限界である。つまり $^{11}\text{C}$ であれば $20 \times 6$ で120分程度である。その一方で、医薬品の構造内での標識位置を変えることにより、生体内での代謝の画像化も可能である。ただ投与量が微量であるため、受容体やトランスポーターなどの薬物標的タンパクに結合する量も無視できるほどであるので、飽和量が投与される臨床条件とは異なり、標的部位での動態や特に標的部位以外に飽和性の結合部位を大量に持つ場合は全身動態も異なることが予想されるので、この点に関しては今後の検討が必要である<sup>49)</sup>。

臨床的にPETの有用性が最も確立しているのは上記 ii .の方法である。現在多くの薬物標的タンパクに特異的に結合する標識化合物が数多く開発されている。例えばドーパミンD2受容体は抗精神病薬の標的部位であるが、 $^{11}\text{C}$  raclopride によって脳内のドーパミンD2受容体は画像化され、抗精神病薬を服用した場合薬物が受容体を占有するため $^{11}\text{C}$  raclopride の結合は低下する。この競合阻害による特異結合の減少の程度を占有率として定量化することにより、薬物の作用と占有率の関係が定量的に計測できるようになっている。これまでの研究から、抗精神病薬ではドーパミンD2受容体占有率が70%で明確な抗精神病効果が

発現し、80%を越えると副作用としての錐体外路症状が出現することから、ドーパミンD2受容体占有率70-80%が至適投与量とされており、第2世代の抗精神病薬は極めて正確にこの範囲の臨床用量設定がされている<sup>50-52)</sup>。その一方で第一世代の抗精神病薬の中には用量設定がPETで計測される至適治療域と一桁ずれているものもあるなど、過去の臨床用量の設定はかなりずさんであったことが推察される<sup>53)</sup>。

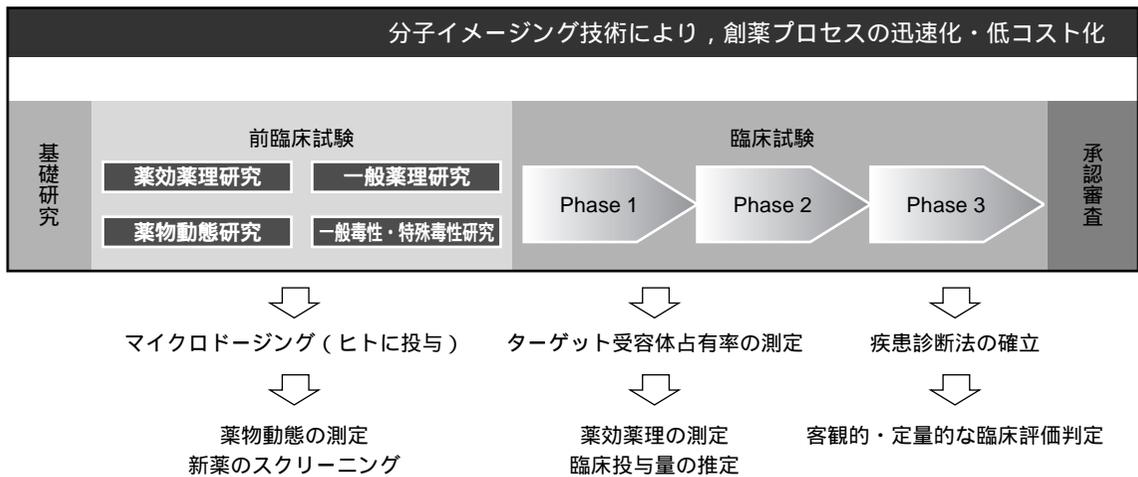
PETを利用した医薬品の評価は、生体内での医薬品の動態、代謝、特異結合を直接あるいは間接的に定量できることから、現在では前臨床段階においても分解能が約1mmのマイクロPETを用いてモデルマウスによる評価が盛んに行われている。これら動物を用いた *in vivo* の前臨床データは、これまでの臨床データのかなりの部分を代替できるようになっているが、初期の人間でのデータは動物の知見がはたして人間に外挿可能かの判断に極めて重要となる。これらのデータの積み重ねにより、医薬品開発過程におけるより早期の判断と、臨床試験におけるより高い安全性の確保が期待される。

## 5. 分子イメージング技術活用の展望

PETを中心とする分子イメージングに関しては国家プロジェクトがすでに着手され、この中でもマイクロドーズ臨床試験の重要性が述べられている<sup>54)</sup>。臨床開発におけるPETの有用性は、「実際にPETで何が出来るのか」「それがなければ何がわからなくて困るのか」について科学的根拠を示して考察する必要がある。PET-マイクロドーズに適さないタイプの化合物もあると考えられるが、現在のところ国内外でこれを明示した研究は見出せない。

欧米では、PETを用いた分子イメージング技術を、統合失調症など精神神経系薬(アルツハイマー型認知症など神経変性疾患を含む)、抗がん剤及びがん治療時に併用される制吐剤、循環器系薬(脳・心臓疾患)、慢性関節リウマチ症・変形

Fig. 1 Speed-up and Cost-reduction of the R&amp;D Process by Molecular Imaging Technology



性関節症治療薬の臨床開発に活用する動きがある。PETを用いた分子イメージング技術は、候補化合物スクリーニングから Phase 3 に至り、臨床開発の各段階での評価に有力なツールになる可能性があり (Fig. 1), 以下に記すような開発の効率化が期待される。

- ( i ) 通常の Phase I よりも早期の段階であり、定義された微小用量投与 ( microdosing ) であることにより、前提となる非臨床試験や被験物質に関する条件を緩和することが可能となる。
- ( ii ) Phase I ~ II : 臨床開発の初期段階で、医薬品を投与した後に適当なPET用標識化合物(トレーサー)を用いて受容体占有率など薬効薬理を測定し、特殊な計算法を用いて受容体占有率から薬効が発現する臨床投与量を求めることができる。
- ( iii ) Phase III : PET を用いた疾患診断法によって、客観的・定量的な病態の指標を、サロゲート・エンドポイントとして得ることが出来る。バリデーションを経て臨床評価項目として確立されれば、医薬品による治療効果を評価する新しい方法論を提供することになる。

#### IV 規制枠組

##### 1. 被験者の保護と信頼性保証

欧米ではリサーチ・ガバナンス・フレームワークという言葉が使われるが、社会の信頼を得て、科学的にも品質の保証された結果を生み出していくため研究者共同体自ら合意した規制枠組という意味合いが含まれる。マイクロドーズ臨床試験は適正に行われれば被験者に対するリスクは極めて少ない。しかしヒトに未知の化合物を投与する行為である以上、リスクが極めて少ないことを客観的に保証することによって、簡便に実施できる仕組みをつくる必要がある。医薬品臨床試験においては、以下の3つの、世界共通の信頼性保証の枠組みがある。

- ( i ) Good Clinical Practice ( GCP ): 被験者保護と科学的信頼性保証
- ( ii ) Good Manufacturing Practice ( GMP ): 製造物の品質保証
- ( iii ) Good Laboratory Practice ( GLP ): 前提となる非臨床試験の信頼性保証

日本では薬事法上の「治験」が「製造販売承認申請用の資料収集を目的とする臨床試験」として

定義されているため、臨床開発の初期から製造販売を想定した管理運営的業務が課されることが多大な制度疲労を引き起こしている。以下では、これら信頼性保証システムの理念を損ねることなく、マイクロドーズ臨床試験の本質にふさわしい枠組みを再設計するための論点を検討する。

## 2. 治験か臨床研究か<sup>55, 56)</sup>

マイクロドーズ臨床試験は「治験」「治験外臨床試験」のいずれの枠組みで実施すべきか明確でない点も、製薬企業が国内実施に踏み切る障壁となってきた。「治験」は承認申請目的であるため、候補化合物スクリーニング目的のマイクロドーズ臨床試験の趣旨に必ずしも適合しない。しかしその一方で、未承認化合物をヒトに投与する限りは、「院内製剤」とみなしうる方法で製剤・臨床投与を行える場合を除いて、後述する理由から現行法の枠組みでは「治験」として実施せざるを得ない。また、ICH-M3でマイクロドーズ臨床試験に必要な非臨床試験の要件が明確化されれば、これに従った非臨床データに基づき治験の枠組みで実施する道筋が開かれる。このため、「治験」の枠組みで、被験者保護と信頼性保証の水準を維持しつつ必要な規制緩和を実現するための論点を明確化する必要がある。

厚生科学審議会等で、治験外臨床試験としてのマイクロドーズ臨床試験の指針が策定されれば治験外での実施の道筋も整備される。また、「承認申請目的」の臨床試験に限定するという薬事法上の「治験」の定義を見直すこと、あるいは社会との合

意形成の象徴として「被験者保護法」の立法によって、リスクが最小限である臨床試験は、最小限の規制もしくは規制対象外に置くことが可能となる制度を目指すことも必要であろう。これらを視野に入れながら、現実的な戦略としては「治験」での実施体制を確保することが妥当であると考えられる論拠を、法的・倫理的視点から検討する。

### 1) 刑法および医事法学

化合物が既承認でも未承認でも、薬物を人体に投与する行為は「医行為」すなわち「医師が行うのでなければ危害を及ぼすおそれのある行為」であり、適法な条件下で行わない限り刑法傷害罪を構成しうる。薬物を人体に投与する行為がこの構成要件を阻却し適法とされるためには、①医学的適応性 ②医術的正当性 ③本人または代行者の同意、の三要件を満たす必要がある (Table 4)。これは医事法学上の、判例に基づく定説である<sup>57-59)</sup>。健常人試験は、①を満たさず、②は治療行為としての方法論的正当性を意味するため該当せず、③の同意要件にのみ依拠するが、薬事法上の「治験」として届出で実施する場合は、管轄当局より認められた「正当業務」とみなされうる<sup>\*6</sup>。また、治験であれば有害事象が発生したとき補償による解決の道筋もある。「臨床研究に関する倫理指針」に基づく機関内倫理委員会の承認と機関の長の許可が、業務の正当性を保証しうるかどうかは、事例ごとに異なる。これらはマイクロドーズ臨床試験に限らず、医療機関内で医師が行う「治験」外の健常人試験も同様である。

ただし、薬物を人体に投与する行為が上記の要件を満たさずに行われたからといって、直ちに不

Table 4 Conditions to dismiss crimes of inflicting injuries in the Criminal Act

<p>刑法傷害罪阻却要件：以下のすべてを満たすこと</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 患者の生命・健康を維持する必要があるときに行われること (医学的適応性)</li> <li>2) 医学上認められた方法で行われること (医術的正当性)</li> <li>3) 本人または代行者の同意のあること</li> </ol>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\*6 刑法第35条に「法令又は正当な業務による行為は、罰しない。」とある。

法行為として罪を問われるということではない。対象者がこれによって損害または傷害を受けた場合に民法上の損害賠償責任または刑法上の刑事責任を問われる可能性がある、ということである。マイクロドーズの定義に該当する投与量および標識物質の使用が、仮に不十分な人員・設備で実施されても損害または障害を及ぼす可能性が極めて少ないならば、不法行為とされる可能性も極めて小さい。しかし、法的正当性を保証されない枠組みでの実施は、対象者保護の観点のみならず、医薬品開発戦略上も不利である。

## 2) 薬事法

薬事法第55条は未承認の製造物を製造施設から医療機関に授与・販売することを禁止しているが(資料2)、「治験」であれば、「治験薬」の製造所から医療施設への「交付」が認められる。このため、未承認製造物を用いるマイクロドーズ臨床試験は、実施施設(医療機関)内で製造される物質を「院内製剤」として投与するのでない限り、「治験」として実施しなければ、薬事法に抵触する(治療目的ではないため、「院内製剤」としての健常人試験の許容性も微妙である)。被験物質・標識物質ともに既承認ならば、医療機関外からの授与も、この規定に違反しない。つまり、既承認製造物につき、未承認の標識物質を用いることなく、微小用量と薬効用量の線形性を確認する等の目的で行われるマイクロドーズ臨床試験は、薬事法のこの規定に抵触しない。

薬事法の同規定への違反は、刑法上の問題と同

様、対象者が傷害を負う事象が発生しない限り、行政が積極的に取り締まることは稀であるが、関係者の通報や報道の扱い次第で、傷害が発生していなくても取り締まりの対象になるか、または対社会的に心象を悪くするというデメリットがある。

## 3) 倫理

倫理に反する行為は、不法行為のように直接的処分の対象には必ずしもならないが、普遍的な倫理規範は法よりも上位にある。「人はそれ自体が目的であり、他の目的のために利用してはならない」とは、カントによる広く認められた倫理規範であるが<sup>60)</sup>、功利主義的価値観の支配する社会では、一定の社会常識や社会的ルールのもとに、自らの利益のために他者を「利用」する行為も、リスクとベネフィットの均衡を図ること、利用される者の自発的判断が尊重されること等を条件に、一定の範囲内で道徳的に許容される。医学研究は、将来の患者のため、研究者の学術的関心や業績達成のため、研究機関や企業の経営上の利益のために、研究対象者を「利用」し、その犠牲の上に成立するため、一定のルールが必要である。

健常人対象の第Ⅰ相試験は、医師に対し立場の弱い患者が対象とはならない一方、治癒の可能性というメリットが無く、新規化合物であるためのリスクが大きいため、最重要の倫理原則の一つである「無対価原則」<sup>61)</sup>に反して、金銭的支払いが誘引とされる。スクリーニング目的のマイクロドーズ臨床試験は、他者を「利用する」印象が強

## 資料2 薬事法第55条

第55条 第50条から前条までの規定に触れる医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

2 模造に係る医薬品、第13条の3の認定を受けていない製造所(外国にある製造所に限る。)において製造された医薬品、第13条第1項若しくは第6項の規定に違反して製造された医薬品又は第14条第1項若しくは第9項(第19条の2第5項において準用する場合を含む。)、第19条の2第4項若しくは第23条の2第1項若しくは第4項の規定に違反して製造販売をされた医薬品についても、前項と同様とする。

(下線筆者)

第13条：製造業の許可を受けなければ製造してはならない。

第14条：品目ごとに承認を受けていなければ製造販売してはならない。

Table 5 Ethical concerns and their countermeasures concerning microdose clinical trial

倫理的懸念	対応策
<ul style="list-style-type: none"> <li>一連の候補化合物のスクリーニング目的で同一の対象者に単回マイクロドーズ臨床試験を複数回実施することでより低コストで科学的妥当性の高い結果が得られることから、同一の対象者が連続的に試験対象とされリスクが高まることはないか。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU の Position Paper のように、相当数の関連候補化合物を同時に投与する*1 際の総量は100 µg 以下、等の基準を明示する。</li> <li>同一対象者が別のプロトコルであるとして総計でマイクロドーズの定義を超える化合物の投与を連続して受けることがないよう、登録制度を設ける*2。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>新規事業開拓による収益を目的として、受託機関や学術機関での事業受注が拡大し、人員・設備の不十分な環境で実施されることによりリスクが高まることはないか。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>「治験」として実施することにより、通常の治験の第Ⅰ相試験における安全性の水準(ICH-M3による非臨床試験、当局による30日調査、標準業務手順書で明確化された実施手順など)*3 は確保できる。</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>規制の緩い国でのより安価な実施が促進され、他国の対象者を自国の利益のために利用する(「分配の正義」に違背する)ことにならないか。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>現状のように国内での実施環境が整備されていない現状でこそ左欄のような懸念が大きい。科学的に必要とされる試験とみなされるならば、国内で合理的に実施可能となるよう規制を整備し、かつ、受託費用の標準化に向けて合意形成をはかる。また、必要ならば他国での実施についての基準を設ける。</li> </ul>

\* 1 : " In any case the total amount of test compound(s) administered should not exceed 100 micrograms. " (下線筆者) とあり、化合物が単数の場合と複数の場合が同時に投与される場合があると解釈される。

\* 2 : Phase I を支援している任意加入の業者団体の「臨床試験受託事業協会(臨試協)」では「ボランティア登録センター」業務によって登録制度を運用している。英国には TOPS という同様の民間のボランティア登録機関があり、英国だけでなくドイツやフランスの CRO (日本でいう SMO) も加盟している。フランスには、法的義務による被験者登録制度がある。

\* 3 : これらの信頼性保証システムは、マイクロドーズに必要とされる minimal requirement として設計されることを前提としている。

くなる一方、通常の第Ⅰ相試験よりははるかにリスクが少ない。ただし、Table 5 に示す場合に、リスクまたは倫理的問題性が高まる可能性があり、対応策の検討が必要である。

なお、日本では欧米先進諸国ほどに動物実験の倫理が重視されないが、規制要件に即した資料収集のために行われる科学的に不必要な動物実験を、リスクが最小限のヒト対象試験に代替することは、動物実験の倫理に適っており、欧米諸国ではこの点がマイクロドーズ臨床試験の意義の一つとして主張されている。

### 3. 非臨床試験および製剤の品質保証

マイクロドーズ臨床試験の前提となる非臨床試験については上述のような議論の蓄積があるが、以下の品質保証に関する設問については、筆者らの間でも十分な検討は行われていない。

- ・前提となる非臨床試験の信頼性保証の水準 (GLP 適用のレベル)

- ・試験薬および標識物質の品質・製造基準 (GMP 適用のレベル)

マイクロドーズ臨床試験の前提となる非臨床試験のGLP適合性に関しては、2004年薬物動態学会の学術年会において野村<sup>62)</sup>が科学的合理性のある柔軟な運用を求める提言をしている。また、非臨床試験全般についての海野の論説<sup>63)</sup>を論拠とすれば、非GLPでマイクロドーズ臨床試験の信頼性保証を担保するシステムを設計しうる。EUはGLP準拠、FDAはGLP適用免除につき当局と事前相談 (Table 1)、とされているが、今後、日本におけるマイクロドーズ臨床試験の前提となる非臨床試験において、GLPの理念を損ねることなく、運営上のGLPへの厳格な適合を求めずに実施しうる道を開く必要がある。

GMPに関しては、筆者らの中で、マイクロドーズ臨床試験に求められるGMP水準についての検討の重要性が強く認識され、具体的検討の準備に入った段階である。

マイクロドーズ臨床試験の場合には、Phase1よ

りも前に、すなわち、通常では前臨床段階と言える段階でヒトに投与し、候補化合物の選別を行うため、「治験薬GMP」をどこまで適用するのか検討する必要がある。マイクロドーズ臨床試験用に供する原薬は少量のサンプル量で充分であり、いわば研究段階であることから、多くの場合、実験室レベルで製造することになると考えられるが、最低限、研究用とヒト投与用の原薬サンプルの製造装置やオペレーションは厳密に分離し、被験者の安全性を確保しうる品質を担保することが大切である。さらに、最終的に投与する被験者数は少数であってもマイクロドーズ臨床試験に用いる被験物質は、治験薬製造用の設備を用いることになるが、治験薬GMPの水準やシステムについては実状を把握しどこまで適用するのか、検討する必

要がある\*7。

欧米では法規制を、社会における理念の明確化ととらえ、最新の科学に応じて柔軟に解釈し、規制が現状に合わなくなれば改訂するという習慣があるが、日本では、法規制の上位の理念が理解され共有化されることがないままに、規制の文言を微細にわたり遵守し、科学の進展に合わせたルールの変更に躊躇が強いという傾向がある。GMPの基本理念は以下のようなものであることを、ここで強調しておきたい。

- (i) 人為的な誤りの防止
- (ii) 薬剤の汚染、品質低下の防止
- (iii) 高い品質を保証するシステムの設計

また、議論の途上ではあるが、具体的に挙げられた問題点を Table 6 に示す。

Table 6 Issues of GMP to be considered for the microdose clinical trial

製造施設・設備：マイクロドーズ臨床試験用の被験物質と本格的な治験用の治験薬とは製造設備・装置・取扱い基準は異なっていてよいはずだが、現状では治験薬製造設備で行うことになる。しかし、大量の治験薬を合成するための製造設備は、本格的な治験より前の段階で化合物を評価しようというマイクロドーズ臨床試験の概念に応じた被験物質の製造には適さないと思われる。従って、小規模のGMP製造が出来る contract manufacturer の活用を推進し、また、大学等研究機関に対しては、機関内に小規模GMP製造設備の設置を推奨することが産学連携を促進すると考えられる。

品質：品質・製造の基準に関して、製造方法もまだ固まっていない段階であるため、各工程を全てバリデートしなくても、基本的に最終工程の品質管理だけをきちんと行い、無菌性や不純物プロファイルなど品質だけをしっかりとした方法で管理すれば良いのではないかと考えられる。

放射線防護：PET分子イメージング技術を活用する際には、放射線防護の観点からの議論も必要となる。PETプローブ：PETプローブの場合には、超短半減期の放射性同位元素で標識しなければならないという宿命があり、製造プロセスの全工程に対して厳格なGMP管理を求められると、これに応じることは極めて難しい。大量生産を想定した信頼性保証ではなくヒトに用いる際の安全性のみを保証するための基準を検討すべきである。

生物学的製剤：現状では、合成医薬品の候補化合物を主として想定しているが、生物学的製剤も含めるとなると、産生細胞や精製の議論も必要となるであろう。

\*7 日本では、治験薬は「治験薬GMP」(平成9年3月31日薬発第480号「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」)が適用され、生物由来製品は品質・安全性確保の基準(平成12年12月26日医薬安全局長通知(医薬発1314号))「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」)に基づく確認申請が治験開始時に義務付けられる。製造販売承認申請の段階では、ICHのquality領域の種々の基準への対応が求められる(ICH-Q7「原薬GMPのガイドライン」(原薬GMPのガイドラインについて。平成13年11月2日医薬発第1200号)では、治験中の柔軟な対応についても記載されている)、製造販売する段階になると、製造販売用のGMP基準、生物学的製剤GMP、構造設備については薬局等構造設備規則、生物由来製品については生物由来原料基準、その他、薬事法施行規則や関連通知など種々の規制が適用される。日本では治験段階で製造販売承認申請時の水準のGMP対応が行われる場合も多く、早期のスクリーニング的臨床試験における基準の再設計が求められる。

#### 4. RI 標識物質に関する規制

放射性物質の取扱いに関する法令については2002年の日本薬物動態学会フォーラムでも、マイクロドーズ臨床試験に特有の法的な障壁は存在せず、AMSを使う Mass Balance 試験に用いられる<sup>14</sup>Cは、放射性物質の法的定義に該当しないレベルでも可能であることが明らかにされた。

職業人および一般人の放射線被曝の線量限度は、国際放射線防護委員会 (International Commission on Radiation Protection : ICRP) の勧告に定められており、RIとして規制対象となる水準もICRPの勧告に基づきIAEAで定められ、国内法化されている。

規制対象免除のRI量である限りにおいては放射性物質の取扱い法令の対象とはならず、規制対象のRI量を日常医療に用いる場合には、該当する法律に照らして (Table 7)、放射性医薬品の使用、PET等の利用の際に受ける規制に適合していればよい。規制対象のRI量を研究としてヒトに適用する場合には、被曝線量に対する明確な法的規制は存在しないものの倫理的観点から慎重な被曝線量・取り扱い方法の評価が求められる。

ただし、規制対象免除のRI量である場合にも、標識物質が未承認の化合物である以上は、ヒトに安全性の確認されていない異物を投与するという

意味で、上述した刑法・薬事法上の問題がそのまま該当するため、治験としての実施を前提として、被曝線量についての安全性を担保する仕組みが必要となる。

わが国において放射性物質に対する抵抗感が強いことがマイクロドーズ臨床試験実施の阻害要因となっているとの認識が一般的であるが、動物実験に基づいた放射線被曝量に安全係数をかけて慎重に割り出した投与放射エネルギーを用いるならば、<sup>14</sup>Cのような長い半減期で標識した薬物でも、体内での残存は物理的半減期よりもその被験物質の生物学的半減期に規定されるので、安全に試験を実施できる。AMSによる分析の際のRI使用の安全性、PET利用の際に新たなPETプローブを用いる場合にはなおのこと、「臨床薬効用量の1/100未満」というマイクロドーズの定義への適合性とともに、安全な被曝線量の評価が必要となる。

有限責任中間法人医薬品開発支援機構における委員会がこうした評価についての役割を果たすことを筆者らは想定しているが、米国ではFDAにより認定された施設内委員会であるRDRC (Radioactive Drug Research Committee) が、英国では国の審査機関であるARSAC (Administration of Radioactive Substances Advisory Committee) が、通常の臨床試験の倫理審査とは別に、RI臨床試験の安全性を審査することによって、より多様な試験が実施可能となっている。同機構はいわゆる公的機関

Table 7 Regulations applied to the handling of radioisotopes<sup>64)</sup>

目的・対象	適用法令規則
基本方針	・原子力基本法
放射性同位元素、放射線発生装置	・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
放射性医薬品	・薬事法
放射線障害の防止に関する主要規則	・労働安全衛生法、電離放射線障害防止規則 ・国家公務員法、人事印規則 10-5 職員の放射線障害の防止 ・医療法、医療法施行規則 ・薬事法、薬事法施行例、放射性医薬品製造規則、薬局等構造設備規則

文献<sup>64)</sup>より作成

ではないものの、公的な第三者機関として判断の指標となる知識を蓄積し、普及させていく活動の拠点となることが望ましい。

## V 提言

### 1. 制度改正と知識の共有化

以上の考察から、マイクロドーズ臨床試験を含む早期臨床試験の障壁となる要因の上位概念として着目すべきは、「臨床試験」の定義が欧米と日本で異なるという事実である (Table 8)\*<sup>8</sup>。米国やEUでは未承認の製造物をヒトに投与する行為は「研究」「臨床試験」として規制され、ヒトへの最初の投与の安全性を裏付けるデータが求められる。一方、日本では、探索段階から製造販売承認に必要な情報や管理体制が求められる。米国やEUは、両地域に共通の「臨床試験」の概念を前提に、ICH-M3 ガイドライン再考へと至るガイダンス文書作成、学術的情報交換の過程を共有してきた。この過程を十分に共有せず、両地域と異なる「治験」の定義を持つ日本で、非臨床試験の要件がICHで再考され導入されるだけでは、マイクロ

ドーズ臨床試験の円滑な実施が促されるのに十分ではない。

そこで、米国EUと等しい「臨床試験」に法的正当性を与えるべく薬事法を改正すること、または、医学研究に対する社会的信頼性確保と合意形成を目的として「被験者保護法」を立法すること\*<sup>9</sup>、その中で、リスクの極めて低い研究については大幅な規制緩和が可能となる制度設計を目指すことも、将来的な課題としては視野に入れるべきである。しかし、これをマイクロドーズ臨床試験の前提条件とすることは現実的ではないので、将来の法改正または立法に向けた論議を喚起しつつ、マイクロドーズ臨床試験の円滑な実施に規制改正が必要な点、科学的知識や実施手順の共有化が必要な点を同定することを、直近の目標とすべきであろう。

### 2. マイクロドーズ臨床試験についての公式検討

さらに、上述のような規制改正・知識の共有化を実効性あるものにするためには、マイクロドーズ臨床試験のあり方について公式検討の場での合

Table 8 Differences in the legal definition of clinical trial in Japan and the US, and the EU countries

	適用範囲	規則と目的
日本	「治験」「治験薬」 製造販売承認申請のための資料収集を目的とする臨床試験	薬事法 + GCP, GMP, GLP 製造販売業者を取り締まるための法律
欧米	「research/investigation/clinical trial」 「IND/IMP」 仮説を検証し、一般化可能な知識を生成することを目的とする行為 ヒトに効果と安全性の不確実な(未承認の)モノを投与する行為、または、研究的方法を伴う行為	被験者保護法 臨床試験法 + GCP, GMP, GLP 研究であることによる追加的リスクから、被験者の人権と安全を護ることを国が保障するための法律

\*<sup>8</sup> 米国におけるFDAと申請者の第Ⅰ相からⅢ相へと進む各段階における相談体制も、研究用医薬品 (investigational new drug: IND) についての連邦行政規則の中で規定されている。

\*<sup>9</sup> フランスは臨床薬理学の発展のために被験者保護法の立法が必要であるとの製薬業界の提言により1980年代に法整備された。現在も、日米欧三極の中で制度設計の面のみからみれば最も合理的な研究管理体制であるといえる。

意形成を図ることも必要である。現在、治験・臨床研究の活性化と関わる公式検討の場は、Table 9 のようなものがある。このうち法規制の改正と関わるのは、厚生労働省医薬食品局「治験のあり方に関する検討会」および内閣府総合科学技術会議「基本政策推進専門調査会」である。日本学術会議「臨床医学委員会・薬学委員会合同 臨床試験・治験推進分科会」は設置されて間もないが、学術会議の任務に「政策提言」も含まれる。

「治験のあり方に関する検討会」は、未承認薬<sup>\*10</sup> や効能追加<sup>\*11</sup> の医師主導治験の管理運営的規制の再検討が中心である。しかし、探索段階の臨床試験を、臨床科学の必要性に応じて再設計することこそ、真の意味での治験活性化に結びつくはずである。

同検討会の報告を受けて、医政局には「治験を

含む臨床研究基盤整備に係る専門作業班」が設けられ、その報告を受け、「次期治験活性化計画策定にかかる検討会」が設けられた。これらは法改正と関連しない治験活性化政策を検討しているが、この検討会でマイクロドーズ臨床試験の方法論や活用方法を検討し、法規制の問題を検討する「治験のあり方に関する検討会」に対する提言とすることも可能であろう。

一方、内閣府総合科学技術会議では2006年春に科学技術の複数の重点分野について「分野別推進戦略プロジェクト」が設けられ、ライフサイエンス分野では、まさにマイクロドーズ臨床試験と直結するライフサイエンスの現状認識に基づき、アカデミアでの探索的臨床試験の問題も含めて検討され、2006年3月、主として予算配分の基本方針を定める報告書をまとめた。これを受けて、4月

Table 9 Official discussion boards on the topic of clinical trials in Japan

	検討会等名称	検討内容
厚生労働省医薬食品局	治験のあり方に関する検討会	「医薬品産業ビジョン」「全国治験活性化3カ年計画」などに応じ、GCP省令等法規制改正と関わる制度的問題
厚生労働省医政局	治験を含む臨床研究基盤整備に係る専門作業班	治験ネットワーク、スタッフ養成、情報取扱い(治験・臨床研究を含む)
	次期治験活性化計画策定にかかる検討会	「全国治験活性化3カ年計画」の成果を検証、上記作業班報告も踏まえ次期計画策定
	医薬品産業政策の推進に係る懇談会	「医薬品産業ビジョン」の進捗状況、研究開発振興政策、審査体制、グローバル治験など
	医療機器産業政策の推進に係る懇談会	上記同様、「医療機器産業ビジョン」に基づく
内閣府総合科学技術会議	分野別推進戦略プロジェクトチーム・ライフサイエンス分野推進戦略プロジェクトチーム	ポスト・ゲノム時代のライフサイエンス推進と関わる研究支援体制(予算配分のための戦略が中心)
	基本政策推進専門調査会・制度改革ワーキング・グループ	科学技術振興・成果還元と関わる制度改革(「中間報告書」に、マイクロドーズ臨床試験、臨床研究基盤整備、被験者保護制度なども盛り込まれる)
日本学術会議	臨床医学委員会・薬学委員会合同 臨床試験・治験推進分科会	医学研究・治験に関わる様々な問題を検討。マイクロドーズ臨床試験を含む探索的早期臨床試験も今後検討対象となる可能性あり。

\*10 英米独仏で既承認・国内で未承認の医薬品

\*11 国内既承認薬の効能追加

に「基本政策専門調査会」が設けられ、7月21日に中間報告が出され<sup>65)</sup>、年内に最終報告書をまとめる予定である。このうち「臨床研究」の領域では、マイクロドーズ臨床試験、臨床研究基盤整備、被験者保護制度などについても言及されている。

これら以外にも、この秋にはICH-M3の専門家作業部会が始動する。こうした公式検討の場で、マイクロドーズ臨床試験の方法論・結果の解釈についての知識の共有化を図るとともに、治験の枠組で実施する際に、被験者保護と信頼性保証の水準を落とすことのない必要最小限の要求事項の設計を明確化し必要な規制改正を実現化することも目指すべきである。

### 3. 科学的検証とプロジェクト・マネジメント

前臨床段階のスクリーニング手法としてのマイクロドーズ臨床試験を確立することで、臨床開発全体の中での分子イメージング技術の活用の可能性も拡大する。米国FDAは2005年6月、代謝物の安全性試験の必要性に関するガイダンス案<sup>66)</sup>を発表したように、マイクロドーズ臨床試験はヒト特異的代謝物の早期発見の分野でもきわめて有用であると考えられる。ヒト特異的代謝物が発見された場合、その代謝物は構造決定され、合成した代謝物を動物に投与する毒性試験が要求されている。マイクロドーズ臨床試験によるヒト特異的代謝物の早期発見は、マイクロドーズ臨床試験の絶好の目的の一つになりうるものであり、将来間違いなくこの分野で活用されるであろう<sup>\*12)</sup>。

また、今後、評価手法、分析手法として未確立のものを臨床開発に用いる際には、FDAにおけるバイオマーカー開発、医薬品と診断方法の同時開発<sup>67),68)</sup>のような考え方の整理が必要になる。評価手法・分析手法を将来承認取得しようとする意図がなければバイオマーカー、新規の分析機器、放射性医薬品やPETプローブの承認取得の意図があ

れば同時開発のコンセプトが該当する。臨床開発全体の中で、マイクロドーズ臨床試験や分子イメージング手法がどのような位置づけを持つか、については開発全体を効率的に進めるためのプロジェクト・マネジメントの視点からの検討が必要である。

また、開発全体の中でマイクロドーズ臨床試験をいかに効果的に活用するか、と考えるときに、当然、費用対効果の問題が関わってくる。前臨床開発後期に海外に外注してヒトでスクリーニングする場合に比べ、国内でマイクロドーズ臨床試験を実施する場合に同様の費用対効果を得ることは難しい。マイクロドーズ臨床試験の効果的な活用のためには、国内実施の際のコストの適正化を図るとともに、微視的・巨視的両側面からの費用対効果分析が求められる。

さらに、マイクロドーズ臨床試験に限らず探索的臨床試験の制度整備によって、アカデミアにおける「治験外臨床試験」を「治験」へと引き込むことが可能となることにも留意すべきだろう。ここから必然的に、当局と学術研究機関の意思疎通も促され、より柔軟な規制の運用が実現化され、アカデミアにおける臨床試験実施体制が整備され、探索臨床試験の産学連携も促進され、日本発の化合物や評価手法の開発の促進、ひいては国全体の開発力を高めることを期待できる。このように、マイクロドーズ臨床試験についての検討は、それ自体に特化した専門的論議を深めつつも、マイクロドーズ臨床試験という課題により喚起される医薬品開発戦略の全体像、社会的合意形成のあり方についての論議を喚起する契機としても、活用すべきである。

### 4. 指針作成への提言

以上、杉山が主導したマイクロドーズ臨床試験研究会で議論した内容を立脚点として、背景となる学会・業界団体等での議論も反映しつつ、マイ

\*12) 本誌721頁FORUM欄の池田敏彦氏による論説を参照。

クロードーズ臨床試験の実施基盤整備のための様々な論点を論じてきた。Regulatory science は、科学の適正な推進の枠組みを研究する学問でもあるが、科学が規制に従属してはならず、科学の自由な営みは最大限尊重すべきである。一方、人間や他の生物種、環境に影響を及ぼしうる科学の営みは、社会が合意した枠組みの中で進めていかざるを得ない。このため、マイクロドーズ臨床試験というリスクの極めて低い臨床試験の実施枠組みを、その本質に適合する形で設計する必要がある。

こうした観点から筆者らは、新たな制度設計の方向性も視野に入れつつ、実際にマイクロドーズ臨床試験を実施する際の手引きとして機能しうる

ような指針を作成すべきことに合意した。本稿執筆に向けた共同作業を経て、Table 10 に示すような論点が、今後作成を目指す指針の論点として浮かび上がった。しかしながら、指針としてまとめ上げる前に、より広くこの分野と関わる専門家の知識を集積する必要があると考え、理論書の刊行も企画している。本稿が、これら一連の活動の中で、規制当局も含めて各分野の専門家どうしの、そして広く一般社会との間の開かれた議論の、結節点となることを望んでいる。

付記

本稿は研究費等の助成を得ることなく執筆者らの自発的参加により作成した。

Table 10 Proposals for inclusion in the guidelines on microdose clinical trials

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. マイクロドーズ臨床試験の定義</li> <li>2. マイクロドーズ臨床試験以外のヒト・スクリーニング手法の選択肢の明確化</li> <li>3. マイクロドーズ臨床試験の実施の要件とされる非臨床安全性試験</li> <li>4. 「予想臨床用量の 1/100 未満」の設定方法</li> <li>5. 標識物質の安全性担保のための被曝レベルの設定方法と内部被曝量の評価方法</li> <li>6. 信頼性保証システム（非臨床試験，開発候補化合物，標識化合物）</li> <li>7. AMS，PET，LC/MS/MS 法等の分析手法と実施体制</li> <li>8. 結果の解釈・評価方法</li> <li>9. 臨床試験の実施・管理体制（実施体制，審査体制，適格基準，同意説明文書の要点，被験者手当て，補償の有無等）</li> </ol> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

参考文献・注

- 1) EU EMEA . Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 2003 Jan 23 . Revised edition : CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, 2004 Jun 23 . [ 訳 : 馬屋原 宏 . 文献 3 ) 中の 346-50 頁 . ]
- 2) US FDA . Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies. January 2006 Pharmacology/Toxicology . Available from : <http://www.fda.gov/cder/guidance/7086fn1.htm> [ 西川昭子, 村山敏典, 他, 訳 . 産業界, 試験責任医師, および審査官のためのガイダンス . 探索的 IND 試験 . 臨床評価 . 2006 ; 33(3) : 583-99 . ]
- 3) 馬屋原 宏 . 「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 . 臨床評価 . 2004 ; 31(2) : 331-50 .
- 4) 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 .
- 5) ICH . Focus on Safety : ICH Initiates Review of ICH Non-Clinical Safety Guidelines [ Press Release ] . Yokohama, Japan ; 2006 Jun 5-8 . Available from : <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA2989.pdf>

- 6) 照会先：医薬食品局審査管理課・日米EU医薬品規制調和国際会議・横浜会議（運営委員会／専門家作業部会）の結果について．平成18年6月15日． Available from : <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/news/060615-yokohama.pdf>
- 7) 井上 達．新トピックの提案 Review of ICH Safety (non-clinical) Guidelines .第14回ICH即時報告会；2006 Jul 26；東京．
- 8) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について．平成12年2月22日 医薬審第326号．
- 9) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて．平成12年12月15日 医薬審第1334号．
- 10) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use .*Official Journal* .2001 May 1；L 121：42-4．
- 11) 栗原千絵子．EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則．臨床評価．2004；31(2)：351-422．
- 12) US FDA . Guidance for Industry : INDS-Approaches to complying with CGMP during phase 1. (Draft Guidance) . January 2006 CGMP .[ 江副幸子, 前川平, 他, 訳 . 産業界のためのガイダンス . INDS - 第I相試験におけるCGMPに準拠したアプローチ . 臨床評価 . 2006；33(3)：603-24 .]
- 13) Sugiyama Y . Druggability : selecting optimized drug candidates [editorial] . *Drug Discovery Today* . 2005；10：1577-9．
- 14) US FDA . Single-dose acute toxicity testing for pharmaceuticals ; Revised Guidance ; Availability, Notice . *Federal Register* . 1996 Aug 26：43933-5．
- 15) 馬屋原 宏 . Screening Phase I とFDA型単回投与毒性試験 . 薬物動態 . 1999；14(3)：243-50．
- 16) Xceleron-Accelerating drug development [homepage on the Internet] . [ cited 2006 ] . Available from : <http://www.xceleron.co.uk>
- 17) US FDA . Screening INDS. Manual of Policies and Procedures ( MAPP ) 6030.4, 2001 May 9 .
- 18) EU EMEA . Concept Paper on the Development of a CHMP Guideline on the Non-clinical Requirements to Support Early Phase I Clinical Trials with Pharmaceutica Component. EMEA/CHMP/SWP/91850/2006, London, 2006 Mar 23 .
- 19) 日本製薬工業協会 ICH プロジェクト委員会 . ICH 横浜会議報告書 (2006年6月) .
- 20) 日本薬物動態学会 . 年会「フォーラム2004」報告 . 早期ヒト試験に向けて [ ニュースレター ] . *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* . 2005；20(2)：13-43 .
- 21) 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 [ ニュースレター ] . *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* . 2006；21(1)：10-1 .
- 22) 三浦慎一 . 探索的ヒト動態試験の取り組みとわが国における課題 . 東京大学大学院薬学研究科医薬品評価科学講座 第2回 Intensive Course 「早期臨床試験による医薬品開発促進：Microdosing (MD) 試験，PET 試験」；2006 Jan 25；東京大学 .
- 23) 三浦慎一 . 国内における探索臨床試験実施のための製薬協の取り組み . 日本薬学会第126年会シンポジウム 探索的ヒト動態試験の実施に向けて：science, ethics, regulation の統合；2006 Mar 30；仙台国際センター .
- 24) 馬屋原 宏 . マイクロドーズ臨床試験の安全性 . 臨床評価 . 2006；33(3)：679-94 .
- 25) 大野泰雄 . マイクロドージング試験の毒性学的根拠 1) 文献的調査の結果 . 第32回日本トキシコロジー学会；2005 Jun 30；東京 .
- 26) 笛木 修, 荒戸照世 . マイクロドーズ試験実施に際する拡張型単回投与毒性試験実施の必要性について 近年の承認データからの考察 . 第32回日本トキシコロジー学会学術年会；2005 Jun 30；東京 .
- 27) EU EMEA . Guideline on the limits of genotoxic impurities. CPMP/SWP/5199/02. EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, London, 2006 Jun 28 .
- 28) 林 裕造 . 遺伝毒性発がん物質の閾値問題を解決する道 リスクアナリシスの立場から . *Environ. Mutagen Res* . 2005；27：81-9 .
- 29) USFDA . Food additives : Threshold of regulation for substances used in food contact articles. Department of Food and Human Service *Federal Register* . 1993；58：52719-29 .
- 30) Mueller L , Mauthe RJ , Riley CM , et al . A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possesses

- potential for genotoxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006 ; 44 : 198-211 .
- 31)馬屋原 宏,山根尚恵,菊池康基.欧米におけるスクリーニングPhase I 試験.(特集スクリーニングPhase I 試験). *臨床薬理* . 2005 ; 36(1) : 7-18 .
- 32)Fukushima S , Wanibuchi H , Morimura K , Existence of a threshold for induction of aberrant crypt foci in the rat colon with low doses of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [ 4,5-*b* ] pyridine . *Toxicol Sci* . 2004 ; 80 : 109-11 .
- 33)Hoshi M , Morimura K , Wei M , Okochi A , Ushijima T , Takaoka K , Sukushima S . No-observed effect levels for carcinogenicity and for in vivo mutagenicity of a genotoxic carcinogen . *Toxicol Sci* . 2004 ; 80 : 1-7 .
- 34)祖父尼俊雄,能美健彦,太田敏博,林 真.遺伝毒性:DNA直接作用物質に閾値は存在するのか? . *Environ. Mutagen Res* . 2005 ; 27 : 61-73 .
- 35)Waddell WJ . Thresholds of carcinogenicity of flavors . *Toxicol. Sci* . 2002 ; 68 : 275-9 .
- 36)Waddell WJ . Threshold for carcinogenicity of *N*-nitrosodiethylamine for esophageal tumors in rats. *Food Chem Toxicol* . 2003 ; 41 : 739-41 .
- 37)Waddell WJ , Fukushima S , Williams GM . Concordance of thresholds for carcinogenicity of *N*-nitrosodiethylamine . *Arch Toxicol* . 2006 Jun ; 80 (6) : 305-9 . Epub. 2005 Nov 25 .
- 38)大野泰雄. Mass Balance 試験の意義. フォーラム 2002 「ヒトにおける Mass Balance 試験の意義と方法」報告[ ニュースレター ]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* . 2003 ; 18(3) : 30-2 .
- 39)医薬品の臨床薬物動態試験について.平成13年6月1日 医薬審発第796号 .
- 40)薬物相互作用の検討方法について.平成13年6月4日 医薬審発第813号 .
- 41)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について.平成12年2月22日 医薬審第326号 .
- 42)フォーラム委員会 .RI 標識化合物を用いたヒト Mass Balance 試験に関するコンセンサス. フォーラム 2002 「ヒトにおける Mass Balance 試験の意義と方法」報告[ ニュースレター ]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* . 2003 ; 18(3) : 32 .
- 43)杉山雄一.探索的ヒト動態試験 マイクロドーズ試験の重要性. *SCAS NEWS* . 2006 ; 23 : 1-2 . Available from : [http://www.scas.co.jp/company/news/23/news\\_23.html](http://www.scas.co.jp/company/news/23/news_23.html)
- 44)Brunton LL ,Lazo JS ,Parker KL ,editors .*Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th edition* . New York : McGraw-Hill ; 2006 .
- 45)Lappin G ,Kuhnz W ,Jochemsen R ,Kneer J ,Garner C , et al . Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose : Experience with 5 drugs . *Clinical Pharmacology & Therapeutics* . 2006 ; 80(3) : 203-15 .
- 46)杉山雄一,前田和哉.前臨床試験から臨床試験へのブリッジング. In: 杉山雄一,津谷喜一郎,編著.臨床薬理に基づく医薬品開発戦略. 廣川書店 ; 2006.p.15-36 .
- 47)杉山雄一.マイクロドーズ結果を基にした治療ドーズでの薬物動態予測は可能か? .第46回日本核医学会学術総会 ; 2006 ; 鹿児島 .
- 48)Lappin G ,Garner C . Big physics, small doses : the use of AMS and PET in human microdosing of development drugs . *Nature review Drug discovery* . 2003 ; 2 : 233-40 .
- 49)Suhara T ,Sudo Y ,Yoshida K ,Okubo Y ,Fukuda H ,Obata T ,Yoshikawa K ,Suzuki K ,Sasaki Y . Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions . *Lancet* . 1998 ; 351 : 332-5 .
- 50)須原哲也,森本卓哉. PET によるヒト in vivo での薬物の評価[ ニュースレター ]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* . 2005 ; 20(2) : 37-43 .
- 51)Yasuno F ,Suhara T ,Okubo Y ,Sudo Y ,Inoue M ,Ichimiya T ,Tanada S . Dose relationship of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone . *Psychopharmacology* . 2001 ; 154 : 112-4 .
- 52)Takano A ,Suhara T ,Ikoma Y ,Yasuno F ,Maeda J ,Ichimiya T ,Sudo Y ,Inoue M ,Okubo Y . Estimation of the time-course of dopamine D2 receptor occupancy in living human brain from plasma pharmacokinetics of antipsychotics . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2004 ; 7 : 19-26 .
- 53)Takano A ,Suhara T ,Yasuno F ,Suzuki K ,Takahashi H ,Morimoto T ,Lee Y-J ,Kusuhara H ,Sugiyama Y ,Okubo Y . The antipsychotic sultopride is

- overdosed : a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulphuride . *Int J Neuropsychopharmacol* . 2005 ; 17 : 1-7 .
- 54) 社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究開発 分子イメージング研究プログラム . 文部科学省ホームページ . Available from : [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/17/04/05042101.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/17/04/05042101.htm)
- 55) 栗原千絵子 . 早期スクリーニング臨床試験の法的・倫理的問題 . 平成 16 年度日本薬物動態学会年会「フォーラム 2004」報告 [ ニュースレター ] . *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* . 2005 ; 20(2) : 30-7 . Available from : <http://www.jssx.org/jp/newsletter/tenbou/forum2004.pdf>
- 56) 栗原千絵子 . 医薬品開発の新時代 : 倫理・規制・政策立案 . 日本薬学会第 126 年会シンポジウム 探索的ヒト動態試験の実施に向けて : science, ethics, regulation の統合 ; 2006 Mar 30 ; 仙台国際センター .
- 57) 武田茂樹 . 医学上の人体実験の適法性 . 日大大学院法学研究年報 . 1989 ; (11) .
- 58) 光石忠敬 . 『臨床試験』に対する法と倫理 . In : 内藤周幸 , 編 . 臨床試験 医薬品の適正評価と適正使用のために . 薬事日報社 ; 2003.p.209-64 .
- 59) 甲斐克則 . 被験者保護と刑法 . 医事刑法研究第 3 巻 . 成文堂 ; 2005 .
- 60) ビーチャム TL , チルドレス JF . 永安幸正 , 立木教夫 , 訳 . 生命医学倫理 . 東京 : 成文堂 ; 1997 . [ 原本 : Beauchamp TL , Childress JF . *Principles of biomedical ethics 3<sup>rd</sup> ed* . Oxford University Press, Inc. ; 1989 . ]
- 61) 髙橋次郎 . 先端医療のルール . 東京 : 講談社 ; 2001 年では , 国内外の政策分析に基づき同意 , 無償 , 個人情報保護を最も主要な倫理原則であるとしている .
- 62) 野村 護 . マイクロドージング試験に必要な非臨床試験と安全性確保の考え方 . 平成 16 年度日本薬物動態学会年会「フォーラム 2004」報告 [ ニュースレター ] . *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* . 2005 ; 20(2) : 18-21 .
- 63) 海野 隆 . “ 毒性試験 ” “ 医薬品研究開発の効率化 ” からみた GLP の諸問題と今後あるべき姿 : わが国の毒性試験の灯を絶やさないために . *Pharmstage* . 2006 ; 5(12) : 13-26 .
- 64) 川井恵一 . 放射線関係法規概説 : 医療分野も含めて . 通商産業研究社 ; 2006 .
- 65) 基本政策推進専門調査会制度改革ワーキング・グループ . 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 ( 中間報告案 ) . 平成 18 年 7 月 21 日 . Available from : <http://www8.cao.go.jp/cstp/tyousakai/suisin/haihu02/siryu2-2.pdf>
- 66) US FDA ( Food and Drug Administration ) Center for Drug Evaluation and Research . Guidance for industry : Safety testing of drug metabolites ( Draft Guidance ) June 2005 .
- 67) Food and Drug Administration . Drug-Diagnostic Co-Development - Preliminary Draft Concept Paper . 2005 Apr 8 . Available from : <http://www.fda.gov/cder/genomics/pharmacoconceptfn.pdf> [ 東 純一 , 翻訳監修 . 医薬品と診断法の同時開発に関するコンセプト・ペーパー ( 案 ) . 臨床評価 . 2005 ; 32(2・3) : 591-618 . ]
- 68) 深董恵一 , 栗原千絵子 , 米本昌平 . ファーマコゲノミクスと診断方法の開発 FDA 同時開発ガイダンスの意味するもの . 臨床評価 . 2005 ; 32(2・3) : 457-66 .

\* \* \*