

マイクロドーズ臨床試験の実施基盤・第3報

早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス(案)

杉山 雄一 ^{1)*1,2}	馬屋原 宏 ²⁾	池田 敏彦 ³⁾	矢野 恒夫 ⁴⁾
伊藤 勝彦 ⁵⁾	須原 哲也 ⁶⁾	栗原千絵子 ^{7)*3}	海野 隆 ⁸⁾
佐神 文郎 ^{9)*4}	大塚 峯三 ^{10)*1}	加藤 基浩 ¹¹⁾	辻 彰 ^{12)*1}
三浦 慎一 ^{13)*4}	井上登美夫 ¹⁴⁾	川上 浩司 ¹⁵⁾	残華 淳彦 ¹⁶⁾
檜山 行雄 ¹⁷⁾	鈴木 和年 ¹⁸⁾	谷内 一彦 ¹⁹⁾	戸塚善三郎 ²⁰⁾
西村伸太郎 ²¹⁾	渡辺 恭良 ^{22)*5}	景山 茂 ²³⁾	熊谷 雄治 ²⁴⁾
藤原 博明 ^{25)*1}	渡邊 裕司 ^{26)*1}		

Basis for the conduct of microdosing clinical trials in Japan : Third report Draft guidance for exploratory investigational new drug clinical trials

Yuichi Sugiyama¹⁾ Hiroshi Mayahara²⁾ Toshihiko Ikeda³⁾ Tsuneo Yano⁴⁾
 Katsuhiko Itoh⁵⁾ Tetsuya Suhara⁶⁾ Chieko Kurihara⁷⁾ Takashi Unno⁸⁾
 Fumio Sagami⁹⁾ Minezo Otsuka¹⁰⁾ Motohiro Kato¹¹⁾ Akira Tsuji¹²⁾
 Shin-ichi Miura¹³⁾ Tomio Inoue¹⁴⁾ Koji Kawakami¹⁵⁾ Atsuhiko Zanka¹⁶⁾
 Yukio Hiyama¹⁷⁾ Kazutoshi Suzuki¹⁸⁾ Kazuhiko Yanai¹⁹⁾ Zenzaburo Tozuka²⁰⁾
 Shintaro Nishimura²¹⁾ Yasuyoshi Watanabe²²⁾ Shigeru Kageyama²³⁾ Yuji Kumagai²⁴⁾
 Hiroaki Fujiwara²⁵⁾ Hiroshi Watanabe²⁶⁾

- 1) Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo
- 2) International Clinical Research Organization for Medicine
- 3) Association for Promoting Drug Development
- 4) Molecular Imaging Research Program, Kobe Institute, RIKEN
- 5) Foundation for Biomedical Research and Innovation
- 6) Department of Molecular Neuroimaging, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
- 7) Controller Committee
- 8) ex-Regulatory Affairs, Nippon Organon K.K.
- 9) Discovery & Development Research Headquarters, Eisai Co., Ltd.
- 10) The Japanese Society for the Study of Xenobiotics
- 11) Pre-clinical Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
- 12) Molecular Pharmacokinetics, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University
- 13) Drug metabolism and Pharmacokinetics Research Laboratories, DAIICHI SANKYO Co., Ltd.
- 14) Department of Radiology, Yokohama City University, Graduate School of Medicine and School of Medicine
- 15) Dept. of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine, The University of Kyoto
- 16) Chemical Development Laboratories Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.
- 17) National Institute of Health Science
- 18) Molecular Probe Group, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences.
- 19) Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine
- 20) JCL Bioassay Corporation
- 21) Advanced Technology Platform, Analysis & Pharmacokinetics Research Labs, Astellas Pharma Inc.
- 22) Molecular Imaging Research Program, Kobe Institute, RIKEN
- 23) Division of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Jikei University School of Medicine
- 24) Kitasato University, East Hospital
- 25) Fuji Clinical Support Co., Ltd.
- 26) Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine

Abstract

This is a report to propose the draft guidance on exploratory investigational new drug (Ex-IND) clinical trials, focused on microdosing clinical trials. It was drafted by a committee led by Yuichi Sugiyama of the Association for Promoting Drug Development (APDD), commissioned by Yasuo Ohno, head of the MHLW task force study group on this subject. The committee took on the work on this subject by the "Microdosing & Ex-IND Study Group", a private group led by Sugiyama, and other previous academic discussions.

In 2003 the pharmaceutical regulatory authority of the European Union issued the position paper to clarify the conditions for the conduct of microdosing clinical trials. In 2006, the United States issued the guidance to encompass Ex-IND, including microdosing clinical trials. Considering these developments, the Council for Science and Technology Policy under the Cabinet Office, Government of Japan stated in its December 2006 report that the Government should issue a guidance on microdosing clinical trials by the summer of 2007. The Ohno Task Force was established in response to this directive.

Our report is composed of a Preface and the following eight chapters: (1) Basic ideas, (2) Pre-clinical study requirements, (3) Dose-setting, (4) Internal exposure levels of radioactivity, (5) Good Manufacturing Practice, (6) Requirements for handling radioisotopes, (7) Clinical trial conditions and human subject protection, and (8) Notifications to the regulatory authority of commencement and completion of a clinical trial.

We hope this report will contribute to further discussions on the development of regulatory guidance, an effective tool for successful drug development.

Key words

microdose, exploratory investigational new drug (Ex-IND), pharmacokinetics, imaging methodology, accelerator mass spectrometry (AMS)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 34 : 571 - 94.

-
- 1) 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室
 - 2) (株)国際医薬品臨床開発研究所 (InCROM)
 - 3) 有限責任中間法人医薬品開発支援機構
 - 4) (独)理化学研究所神戸研究所 分子イメージング研究プログラム
 - 5) (財)先端医療振興財団
 - 6) (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
 - 7) コントローラー委員会
 - 8) 元日本オルガノン株式会社薬事業本部
 - 9) エーザイ株式会社 創薬研究本部
 - 10) 日本薬物動態学会
 - 11) 中外製薬株式会社前臨床研究部
 - 12) 金沢大学大学院自然科学研究科
 - 13) 第一三共(株)薬物動態研究所
 - 14) 横浜市立大学医学部
 - 15) 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野
 - 16) 武田薬品工業株式会社製薬本部製薬研究所
 - 17) 国立医薬品食品衛生研究所
 - 18) (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 分子認識研究グループ
 - 19) 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学
 - 20) JCL バイオアッセイ
 - 21) アステラス製薬株式会社創薬推進研究所先端技術研究室
 - 22) (独)理化学研究所神戸研究所 分子イメージング研究プログラム
 - 23) 東京慈恵会医科大学薬物治療学
 - 24) 北里大学東病院治験管理センター
 - 25) 富士クリニカルサポート
 - 26) 浜松医科大学臨床薬理学
- *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学講座
*3 (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 運営企画ユニット
*4 日本製薬工業協会医薬品評価委員会
*5 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学講座

「早期探索的臨床試験の実施に関するガイドンス(案)」について

本報告に示される「早期探索的臨床試験の実施に関するガイドンス」(案)は、平成18年度厚生労働科学研究「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究(H18-特別-指定-048)」主任研究者・大野泰雄氏の委託を受けて、医薬品開発支援機構が実施した業務「探索的臨床試験実施に関わる指針(草案)作成：マイクロドーズ臨床試験を中心に」の成果物として作成したものである。

医薬品開発支援機構は、2004年に開催された第19回日本薬物動態学会年会における辻彰会長の講演により提唱され、同学会の学術的支援のもと設立された有限責任中間法人である。その設立目的に、「医薬品開発を効率的に実施するための仕組みや方法について国内外の調査研究を行い、社員相互の利益を図るとともに、臨床試験の安全で円滑な実施を支援することを目的とする」(定款第二条)とあり、マイクロドーズ臨床試験の実施枠組みの整備も、本法人の設立を提唱した学会会長講演において法人の活動の最重要の目的であるとして提唱された。

今回の委託事業は、同学会および同法人の蓄積してきた学術的基盤の上に立って、同法人理事の一人である杉山雄一が主催する「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」における学術活動の成果^{1,2)}を引き継ぎ、同法人に設置した「探索的臨床試験実施に関わる指針(草案)作成委員会」が検討しとりまとめ、成果物としたものである。

本報告は、上記厚生労働科学研究報告書および、一部形式的な修正を加えた上、学術誌「臨床評価」誌に掲載される。このことは契約時において委託者より了承されている。また、本報告は、上記厚生労働科学研究事業が次年度に引き継がれれば、同研究事業の成果物作成のための検討素材として活用されることを前提としている。

今回報告では、いわゆる「探索的臨床試験」の中でも、「マイクロドーズ臨床試験」に焦点を絞ったものであるが、今後、上記厚生労働科学研究事業との協力関係において、本報告に示す指針案の内容、また、マイクロドーズ臨床試験に限定しない早期探索的臨床試験全般のあり方について、本作成委員会および「マイクロドーズ・探索臨床試験研究会」において検討を重ねていくことを予定している。これら検討の経緯は、杉山の分子薬物動態学教室³⁾または医薬品開発支援機構⁴⁾のホームページで公開している。

「早期探索的臨床試験の実施に関するガイドンス」(案)が、上記厚生労働科学研究事業報告書、「臨床評価」誌に掲載されることにより、また、上記ホームページでの情報発信を通して、この領域に関心を持つ多くの方々からのご意見を寄せていただけることになり、相互に意見交換を促進していけることを、希望している。

有限責任中間法人医薬品開発支援機構

探索的臨床試験実施に関わる指針(草案)作成委員会
委員長 杉山 雄一

1)杉山雄一,栗原千絵子,馬屋原宏,須原哲也,池田敏彦,伊藤勝彦,矢野恒夫,三浦慎一,西村伸太郎,大塚峯三,小野俊介,大野泰雄. マイクロドーズ臨床試験の実施基盤:指針作成への提言. 臨床評価. 2006;33(3):649-77.

2)杉山雄一,栗原千絵子,矢野恒夫,馬屋原宏,残華淳彦,熊谷雄治,西村伸太郎,伊藤勝彦,谷内一彦,加藤基浩,井上登美夫,鈴木和年,須原哲也,池田敏彦(マイクロドーズ・探索臨床試験研究会有志). マイクロドーズ臨床試験の実施基盤・第2報:指針作成の提言と論点提示. In:杉山雄一,栗原千絵子編著. マイクロドーズ臨床試験:理論と実践 新たな創薬開発ツールの活用に向けて. じほう;2007. p.315-39.

3)Available from : <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/sugiyama/index.html>

4)Available from : <http://www.apdd-jp.org/>

医薬品開発支援機構

探索的臨床試験実施に関わる指針（草案）作成委員会

委員長 杉山 雄一 副委員長 栗原千絵子

委員（印は各分科会長、分科会長以外は五十音順。）

【非臨床分科会】

馬屋原 宏
海野 隆，佐神 文郎

【動態分科会】

杉山 雄一
池田 敏彦，大塚 峯三，加藤 基浩，辻 彰，三浦 慎一

【放射性同位元素・被曝分科会】

池田 敏彦
井上登美夫，大塚 峯三，須原 哲也

【品質・CMC分科会】

矢野 恒夫・伊藤 勝彦
川上 浩司，残華 淳彦，檜山 行雄

【分析・測定分科会（PET，LC/MS/MS）】

須原 哲也
井上登美夫，鈴木 和年，谷内 一彦
戸塚善三郎，西村伸太郎，渡辺 恭良

【臨床・倫理分科会】

栗原千絵子
景山 茂，熊谷 雄治，藤原 博明，渡邊 裕司

早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス（案）

目次

序論	576
1. はじめに	576
1.1 目的と定義	576
1.2 背景	576
2. 早期探索的臨床試験の意義	577
2.1 伝統的Ⅰ相試験による新薬開発	577
2.2 早期探索的臨床試験を利用する新薬開発	578
3. 早期探索的臨床試験の実施タイミング	580
3.1 前臨床の過程で実施する早期探索的臨床試験	580
3.2 早期探索的臨床試験Ⅰ型の実施タイミング	580
3.3 早期探索的臨床試験Ⅱ型の実施タイミング	580
4. 規制運用上の論点	581
4.1 開発段階に応じた安全性と信頼性の保証	581
4.2 放射性標識体の法的規制とバイオマーカーの探索	582
I マイクロドーズ臨床試験	582
1. 基本的考え方	582
1.1 定義・適用範囲	582
1.2 目的	582
1.3 測定方法	583
2. 実施の要件とされる非臨床安全性試験	583
3. 用量設定の方法	584
4. 放射性標識体による被験者内部被曝の安全性保証	585
5. 治験薬の品質および安全性の保証	586
5.1 基本的考え方	586
5.2 測定方法ごとの留意点	588
5.3 治験薬の交付	589
6. 放射性同位元素の授受・運搬・保管・廃棄	589
6.1 適用法令	589
6.2 AMS用核種（主として ¹⁴ C）.....	589
6.3 PET用核種（陽電子放出核種： ¹¹ C， ¹⁸ F， ¹³ N， ¹⁵ O）.....	591
7. 臨床試験の実施体制	591
7.1 実施体制および審査体制	591
7.2 被験者の選定および適格基準	592
7.3 被験者の同意	592
7.4 被験者に対する補償	592
8. 治験の開始と終了	593
8.1 治験計画届と治験成分記号	593
8.2 中止・終了報告書と開発中止届	593
8.3 治験薬概要書・申請資料における取扱い	594
II その他の早期探索的臨床試験	594
【検討中・本報告の対象外.】	

早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンス(案)(注0-1, 0-2)

注0-1: 本報告では、マイクロドーズ臨床試験を中心に検討する。その他の早期探索的臨床試験については今回報告の対象外である。

注0-2: 「臨床試験の一般指針」⁵⁾では、伝統的Ⅰ相試験と同時またはそれ以降に行われる臨床試験の1タイプを「探索的試験」と定義しているため、本ガイダンス案ではこれと区別するために「早期」を付けて「早期探索的臨床試験」と記載する。

序論

1. はじめに

1.1 目的と定義

本ガイダンスは、ヒト用医薬品の早期探索的臨床試験の実施に関するガイダンスである。

薬事法に規定される「治験」において、臨床開発の各段階で採用すべき臨床試験デザインとその目的については、日米欧三極における共通理解に基づき、「臨床試験の一般指針」⁵⁾に示されてきた。しかし今日、欧米規制当局では、同指針に示す「Ⅰ相試験」よりも前の、前臨床開発の過程で、Ⅰ相試験以降の開発を進めるべき候補化合物を選択することを目的に、ヒト被験者を対象として早期の探索的な臨床試験を行う際の考え方が示されている^{6,7)}。このような臨床試験を、本指針では「早期探索的臨床試験」と定義する。

「早期探索的臨床試験」は、以下の二つのタイプに大別できる。

- 薬理作用も毒性も発現しないと考えられる極微量の候補化合物をヒトに投与する「マ

イクロドーズ臨床試験」(早期探索的臨床試験のⅠ型)

- 薬理作用は発現するが、毒性は特に発現しないレベルまで投与量を増大させるが、伝統的Ⅰ相試験よりは低用量で実施される臨床試験(早期探索的臨床試験のⅡ型)

いずれの試験も、忍容性まで評価する伝統的Ⅰ相試験と異なり、被験者に毒性が発現する可能性が極めて少ない投与量、及び投与回数によって、候補化合物の薬物動態学的または薬力学的評価を行い、次の開発段階に進める候補化合物を選択することを目的とする。

1.2 背景

早期探索的臨床試験は、ヨーロッパ連合(EU)医薬品庁(EMA)における2003年1月のマイクロドーズ臨床試験に関するposition paper⁶⁾及び米国FDAにおける2006年1月のExploratory-INDガイダンスの公表⁷⁾以来、わが国においてもそれらの探索的臨床試験を導入する必要性が学会や産業界から指摘され、2006年12月25日の内閣府総合科学技術会議の本会議において、マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験の導入の検

5)厚生省医薬安全局審査管理課。臨床試験の一般指針について。平成10年4月21日 医薬審第380号。

6)The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use(EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02/, 23 January 2003 ; Revised edition : CPMP/SWP/2599/02/Rev 1 , London, 2004 Jun 23 .

7)U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) . Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 2006 Jan 12 .

討を早急に開始し、2007年夏までに結論を出すという工程を含む報告書が採択された⁸⁾。

本ガイダンスは、これら早期探索的臨床試験に関し、いくつかの方法を記載している。これらの方法においては、被験者保護と信頼性保証を維持しつつも、治験に係る法令等の適用を柔軟に運用し、可能な限り少ない資源の利用によって、成功する可能性の高い候補化合物を選択するために留意すべき事項を明らかにしている。

2. 早期探索的臨床試験の意義

2.1 伝統的Ⅰ相試験による新薬開発

新薬開発の初期の段階に早期探索的臨床試験を組み込み、これを活用することによって、新薬開発の効率を高め、資源を大幅に節約できる。このことを理解するために、以下、伝統的Ⅰ相試験による新薬開発の過程と、早期探索的臨床試験を利用した場合の新薬開発の過程とを、効率と資源消費量の面から比較検討する。

まず、伝統的Ⅰ相試験による新薬開発の過程では、典型的な場合、類似の分子構造をもつ多種類の候補化合物が合成される。これらの候補化合物は、基本的分子構造が類似しているが、側鎖が異なるなどの理由から、物理化学的性質や、吸収、分布、代謝、排泄等の薬物動態学的諸性質が異なり、従って薬理作用の強度や持続時間も異なる。これら多数の候補化合物の中からヒト用医薬品として最も優れた候補化合物を選択する目的で、各候補化合物について、実験動物および*in vitro*の各種薬物動態学的パラメーター（吸収性、代謝安定性、生体膜透過性、蛋白結合性、薬物間相互作用の程度、その他）および、各種薬理学的パラメーター（例えば受容体との結合性、酵素活性への影響、毒性、その他）が比較され、大部分の不適切

な候補化合物がふるい落とされ、通常1個（時に複数）の最も有望な候補化合物が選択される。この通常1個の候補化合物は大量に合成され、次のステップである有効性と安全性を確認するための一連の非臨床試験に供される。伝統的Ⅰ相試験はこれら一連の非臨床試験の成績により実施が裏付けられる。

伝統的Ⅰ相試験は通常、健康な志願者を用いて行われ、通常、用量が漸増され、最終的には最大耐量まで投与される。このような高い用量のⅠ相試験の実施を裏付けるための非臨床試験は当然種類が多くなり、投与量も高く、投与期間も長くなる。

これら伝統的Ⅰ相試験の実施を裏付ける非臨床試験の種類や投与期間は、ICH-M3ガイドライン（臨床試験の実施のための非臨床試験の実施時期⁹⁾）に記載されている。これらの試験は、どの器官が毒性の標的器官であるかを理解し、臨床用量と毒性用量との間の安全域を推定し、ヒトにおける薬物動態学的あるいは薬力学的パラメーターを予測し、さらにヒトに対して安全な初回投与量を決定することが可能になるようにデザインされる。

このようなⅠ相試験において、高い用量まで候補化合物を投与される被験者の安全性を保証するためには、非臨床安全性試験では動物に明白な毒性が発現するか、もしくは一部の動物が死亡するまでの大量の候補化合物の投与が要求される。従って、これら一連の非臨床安全性試験は通常、資源大量消費的な過程であり、キログラム単位の候補化合物と多数のげっ歯類及び非げっ歯類動物を消費するだけでなく、多種多様な検査を実施するために、長期（平均約1年半）の時間と大量の人的物的資源を消費する。

このように莫大な資源を消費して候補化合物の

8) 内閣府総合科学技術会議。科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（案）。平成18年12月25日。

9) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知。医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について。平成12年12月27日。医薬審第1831号。（医薬品非臨床試験研究会監修。医薬品非臨床試験ガイドライン解説2002。薬事日報社；2002。）

選択が行われ、臨床試験に進められるにもかかわらず、殆どの候補化合物は、第Ⅰ相試験の終了時点もしくは更に後期の臨床試験の過程で臨床開発が中止される。米国のデータによれば、新規有効成分(NCE)として研究用新薬申請(IND)され、臨床試験が開始された候補化合物のうち、市販承認申請にまでこぎつけるものの割合は10%に満たない¹⁰⁾。

臨床試験開始後の新薬開発の成功率がこのように低くなるいくつかの理由のうち最大の理由は、伝統的新薬開発の過程では、臨床試験に入る前のスクリーニングの過程で、各種薬物動態学(PK)的あるいは薬力学(PD)的エンドポイントの確認が、主として動物の試験系を用いて行われるためであると考えられている。この結果、選ばれた候補化合物のPK的あるいはPD的諸性質が、試験された動物では適切とみなされても、種差によりヒトには必ずしも適切ではない場合もあり、これらの候補化合物は結局放棄される。このように動物試験及び臨床試験に莫大な資源と時間が投資され、結局無駄に捨てられているのも現実である。

2.2 早期探索的臨床試験を利用する新薬開発

一方、本ガイダンスに記載された早期探索的臨床試験の利用による新薬開発過程では、新薬開発のできるだけ早期の段階、すなわち、有力な候補化合物が数個から10個未満程度残った段階で早期探索的臨床試験を実施し、これらの候補化合物に関するヒトのPK・PD情報を得た上で、ヒトに対し最も優れたPK・PD的諸性質を持つ候補化合物を選択して本格的臨床試験に進む。従って当然のことながら、早期探索的臨床試験を利用した新薬開発過程では、それ以降の臨床開発の成功確率が高まることが期待される。

このような早期探索的臨床試験には、ヒトに薬効も毒性も生じないようなごく微量の候補化合物を投与するマイクロドーズ臨床試験(早期探索的

臨床試験のⅠ型)と、薬効は発現するが、毒性は発現しないと考えられる低い用量を投与する場合(早期探索的臨床試験のⅡ型)とがある。

早期探索的臨床試験のⅠ型は、主として薬物動態学的パラメーターを用いてスクリーニングが行われる場合(注2.2-1)に有効な手段であり、近年のAMS(accelerator mass spectrometry, 加速器質量分析法)、PET(positron emission tomography, 陽電子放射断層撮影法)あるいはLC/MS/MS法(液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法)などの超高感度薬物測定法の発達(注2.2-2)によって初めて可能になった方法である。

注2.2-1: 主として薬物動態学的パラメーターを用いてスクリーニングが行われる場合とは、例えば、ヒトで最適な半減期を示す化合物、高いバイオアベイラビリティを示す化合物、腎排泄型あるいは肝代謝型の化合物、ヒトで最適な吸収および変換効率を示すプロドラッグ等、複数の候補化合物から目的に応じて選ぶ場合などがこれに相当する。

注2.2-2: AMSおよびPETでは放射性同位元素で標識した化合物を必要とするが、LC/MS/MSでは非標識化合物(すなわちcoldの化合物)を使用し、先の2つの手法よりも測定感度は劣る。しかしながら、薬物動態学的パラメーターを用いてスクリーニングが行われる場合、血中濃度-時間曲線のピークの高さ(C_{max})、あるいは血中濃度の持続時間($T_{1/2}$)、血中の暴露(血中濃度-時間曲線下面積; AUC)に関しては、おおよその情報が得られれば目的は達成されるので血中薬物濃度の測定に必ずしもAMSレベルの超高感度を必要としない場合もある。このような場合には従来のものより高感度に設定したLC/MS/MSを用いたマイクロドーズ臨床試験が可能であると考えられる。またその方が放射性標識化合物の合成に要する費用と時間が不要となるため、はるかに経済的かつ効率的である¹¹⁾。例えば、1)経口用エステル型プロドラッグ

10) Kola L, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004; 3(8): 711-5.

グであって、薬効を発揮する薬理活性体部分は共通で、エステル結合する相手が少しずつ異なる一群のプロドラッグの中から、ヒトで最も良い薬理活性体の薬物動態学的特性を示すプロドラッグを選ぶ場合、2)一連の化合物群の中から腎機能、あるいは肝機能変動の影響の受け方を小さくするために、尿排泄クリアランス、肝クリアランスのバランスの適切な化合物を選択する場合などの例をあげることができる。

一方、早期探索的臨床試験のⅡ型は、複数の候補化合物からの最適化合物のスクリーニングをヒトの薬力学的情報を得て行う方法である。ヒト組織を用いた *in vitro* スクリーニング系やヒト遺伝子導入動物を用いた *in vivo* の試験系が進歩した結果、過去10年ほどの間に、試験系の動物とヒトとの薬物動態学的種差による臨床開発の中止の割合は減少したといわれており、いまや臨床開発の中止の最大の原因はヒトで薬効が証明されないか、先行品あるいは競合する他社製品と比較して薬効的に優位でないことであるといわれている¹⁰⁾。新薬開発の過程で最も多額の開発費用と長期の時間を必要とする段階は薬効を検証する後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の段階であり、このような臨床試験の後期に入ってから臨床開発の中止は製薬企業に莫大な損失をもたらす。従って、第Ⅰ相試験よりも前の段階でヒトの薬力学的情報を得て候補化合物のスクリーニングを行い、薬力学的に最も有望な候補化合物について本格的臨床開発を開始できる方法があれば、製薬企業にとってその有用性は計り知れない。早期探索的臨床試験のⅡ型はそのような方法として強く期待されている。

早期探索的臨床試験は、以下のような多くの有用な目的に役立つと考えられる：

- ヒトの特定の治療標的に作用するようにデザインされた一群の化合物の中から、PK及びPD的な諸性質に基づいて、最も有望な候補化合物を選択する。
 - ヒトの薬物動態(PK)に関する重要なデータを入手する。
 - ヒト特異的代謝物を早期に発見することにより、本格的臨床試験に進んでからそのような代謝物が発見されることによる臨床開発の中断及びこのような中断による機会損失の発生を未然に防ぐ。
 - *in vitro*あるいは動物の試験系で確立された作用機序(例えば受容体との結合性あるいは酵素の阻害等)がヒトにおいても同様に認められるかどうかを確認する。
 - 種々の画像診断技術を用いて、特定の化合物の生体内分布の特徴を検討し、候補化合物のスクリーニングに役立てる。
 - 分子イメージング手法により受容体占有率を測定して臨床最適用量を推定する。
- 以上、早期探索的臨床試験の意義をまとめると、新薬開発過程に早期探索的臨床試験を組み込むことにより、以下のような効果が期待されることであろう：
- 新薬開発過程の早期に、開発を継続するために有望な候補化合物を選択し、有望でないものを排除するのに役立つ。
 - 有望な候補化合物を選択するための試験に必要な候補化合物の必要量を削減できる。
 - 複数の候補化合物から一つに絞り込むことによって、臨床試験に入るまでに必要な非臨床試験の試験数、及び使用動物数をトータルとして削減し、前臨床研究にかかる期間を短縮し、開発費用を削減できる。
 - 新薬開発過程で必要なヒト被験者数をトータルとして削減できる。
 - 開発に成功しそうな候補化合物によるヒトの高用量曝露を削減できる。
 - 新薬開発の成功率を高め、承認申請までの費用を削減できるとともに有用な医薬品を患者のもとに提供可能となる。

11)山根尚恵, 戸塚善三郎, 杉山雄一, 山崎 晃, 熊谷雄治. マイクロドーズ投与におけるLC/ESI-MS/MSを用いたヒト血漿中薬物濃度測定. 第54回質量分析総合討論会講演要旨集. 2006:28-9.

3. 早期探索的臨床試験の実施タイミング

3.1 前臨床の過程で実施する早期探索的臨床試験
前臨床における初期の医薬品開発は、ターゲットとなる酵素や受容体を特定しスクリーニング方法が確立されたいわゆる萌芽のステージ、多くのスクリーニングヒット化合物が得られたステージ(スクリーニング段階)、ヒット化合物に有機化学的な構造変換を加え、何種類かのリード化合物が得られたステージ(Hit to Lead 段階)、リード化合物にさらに構造変換を加え、最適化する段階(リード最適化段階)、絞り込みされてきたいくつかのリード化合物から開発候補品を選択する段階(候補品選択段階)に大きく分けられる。また、それぞれの段階における検討はすべて *in vitro* 実験あるいは *in vivo* 動物実験により行われる。*in vitro* 実験ではヒト型酵素あるいは受容体の発現系が用いられることもあるが、これらの実験結果や実験動物で得られた結果から丸ごとのヒトにおける薬効・毒性を正確に予測するには不十分である。従来では開発候補品となってからヒトにおける試験が実施されてきたが、より早い段階でのヒト試験実施により、プロジェクトの成功確率が高くなると考えられる。

また、成功確率を上げる利点があるばかりではなく、プロジェクトが将来有望ではないことが判明して中止された場合にもⅠ型およびⅡ型早期探索臨床試験から得られた結果に基づき、研究開発資源を別プロジェクトに振り向け、研究開発資源の有効活用を図ることも可能である。

3.2 早期探索的臨床試験Ⅰ型の実施タイミング

Ⅰ型の早期探索臨床試験をリード最適化段階あるいは候補品選択段階で実施することは、1)ヒトにおける薬物動態(特に血漿中濃度)が不適切か否か、動物実験では予測し難い場合、2)ヒトで奏功部位に到達するかどうか予測し難い場合、3)代謝経路(代謝物)の違いが毒性の種差の原因となる可能性がある場合、4)ヒトにおいてより理想的

な体外排泄経路(胆汁排泄と尿中排泄が同等に働く)を求める場合、5)以上の項目をいくつかの化合物間でヒトにおいて比較したい場合(カセット投与を含む)、などで有用であると考えられる。Ⅰ型の早期探索臨床試験では薬効・毒性(生物学的応答)を直接に知ることはできないが、薬物濃度-生物学的応答の関係を確立し、低投与量から高投与量への外挿を行うことにより生物学的応答の程度を予測できると考えられる。なお、Ⅰ型早期探索臨床試験によって開発候補品が選択された場合、続いて第Ⅰ相試験が実施されることになるが、第Ⅰ相試験のプロトコル策定にはⅠ型早期探索臨床試験で得られた結果が有効に活用できる。

3.3 早期探索的臨床試験Ⅱ型の実施タイミング

スクリーニング法には、臨床試験で有効性が実証済みの標的や、臨床成績と相関性のある動物評価モデルで有効性が実証済みの標的、更には、未だヒト臨床での有効性が未確立の新規な標的があり、大別するとこれら3つの標的を対象にスクリーニング研究は行われる。特に3番目の新規な標的を対象とする場合は大型製品化への期待は大きいものの、ヒト臨床の効果などは推測し難く、当然、開発リスクが高い。このような場合や、薬物動態が極めて非線形である場合や、ヒト受容体の薬物濃度に対する応答が不明の場合、Ⅱ型の早期探索臨床試験はこれらの情報を得るのに有用と考えられる。Ⅱ型の早期探索臨床試験は、リード最適化段階よりもむしろ候補品選択段階で2~3の候補化合物のスクリーニングを目的に実施されると考えられ、さらに有望な一つの化合物について実施することにより、開発候補品の生物学的応答に関する特性を知るために良いし、開発候補品として選択されたものについて実施することにより、当該化合物がヒトで期待された効果を発揮するか否かを見極めるために良いと考えられる。

4. 規制運用上の論点

4.1 開発段階に応じた安全性と信頼性の保証
本ガイダンスの対象となる「早期探索的臨床試験」は、Ⅰ型・Ⅱ型のいずれも以下のような特色を持っている：

- 通常の(ICH-M3ガイドラインに記載される非臨床試験の実施を前提とする)第Ⅰ相試験よりも前の開発段階で実施される。
- 通常の第Ⅰ相試験よりも被験者数が限定されている。
- Ⅰ型のマイクロドーズ臨床試験の曝露量が最小限であるのは当然として、薬効発現量まで投与するⅡ型でも通常の第Ⅰ相試験の場合と比較すると曝露量は最小限にとどめられている。
- 患者に対する治療もしくは診断の意図を持たない、研究目的の臨床試験である。
- 化合物のスクリーニングを目的とする、1回限りの試験である。
- 被験者の安全が厳重に管理された条件下で実施される臨床試験である。
- 製造物としての規格や仕様が明確化していない段階ではあるが、被験者の安全性を担保する製造過程の管理のもとに実施される。

このような条件下で実施される臨床試験は、被験者に毒性が発現する可能性が極めて小さく、その後の臨床開発や製造販売後の取扱いを規定する論拠とするものではないため、以下の点から、治験に係る規制上の要件を軽減し、柔軟に運用することが可能である。

- 早期探索的臨床試験のⅠ型では、薬理作用

も毒性も発生しないと考えられる極微量が投与されるため、その実施のために必要な非臨床安全性試験は少ない。早期探索的臨床試験のⅡ型では、軽度の薬効が発現するまで投与量が増量されるので、Ⅰ型の場合よりも多くの種類の、あるいはより長期の非臨床安全性試験が必要であるが、忍容性(MTD, 最大耐量)まで求める伝統的な第Ⅰ相試験に求められる非臨床安全性試験よりは軽減できる場合がある。(GLP¹²⁾体制で実施される非臨床安全性試験の試験項目あるいは検査項目の軽減)

- 早期探索的臨床試験のⅠ型・Ⅱ型とも、製造物についての規格や仕様について不確定の要素を多く含むが、検証的臨床試験における生産量や製造販売承認後の大量生産を想定した品質確保を必要としない。製造物についての再現性を検証しうる、また最終製剤の当該被験者に対する安全性を確保しうる、製造過程の管理が行われていれば十分である。(治験薬GMP¹³⁾の柔軟な運用)
- 治験の実施は、当該治験に参加する被験者の安全性を確保し、試験結果の信頼性を確保すべきことは必要不可欠であるが、法令・通知の運用、製造販売承認申請用の資料収集に関する規制上の要件に関してはリスクの程度にみあった軽減が可能である。(GCP^{14, 15)}関連規制の柔軟な運用)

このような、開発段階に応じた規制の段階的な運用は、欧米でも検討され、規制が再設計されているところであるが、特に日本においては薬事法上の治験の定義が、製造販売承認申請用の資料収集を目的とする臨床試験に限定されているため、こうした柔軟な規制の解釈・運用が比較的困難な

12) 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月26日 厚生省令第21号。

13) 厚生省業務局長通知。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。平成9年3月31日 薬発第480号。

14) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年3月27日 厚生省令第28号。

15) 厚生労働省審査管理課長通知。医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について。平成18年9月21日 薬食審査発第0921001号。

側面がある。その意味からも、早期探索的臨床試験は、その後の臨床開発、市場販売の論拠となる知識を得る目的が少ない臨床試験であるという認識を明確に持って、規制を弾力的に解釈・運用すべきである。

こうしたⅠ型・Ⅱ型の早期探索的臨床試験に関わる規制の解釈・運用上の論点については、本ガイダンスの主要な目的として、それぞれの項で具体的に記述する。

4.2 放射性標識体の法的規制とバイオマーカーの探索

マイクロドーズ臨床試験（早期探索的臨床試験のⅠ型）においては、加速器質量分析法（AMS）、陽電子放射断層撮影法（PET）による、放射性標識体を用いた測定方法がほぼ確立している。AMSにおいては薬物動態学的情報、PETにおいては薬物動態学的情報と共に臓器や組織への分布の情報が、候補化合物スクリーニングの際の重要な決定要因となる。早期探索的臨床試験のⅡ型においても、PETを利用した分子イメージング技術の応用

によって有用な知見が得られると期待され、こうした技術の開発は、その後の検証的段階の臨床試験における薬効評価のためのバイオマーカーの探索にも有用である。

その一方で、放射性物質に関わる法体系が複雑であることが、放射性標識体を用いる臨床開発の促進を妨げているという認識もある。しかしながら実情としては、本ガイダンスの対象とする臨床試験は、放射性物質の取扱い規制の対象外での実施が可能な場合もあり、また、通常医療において放射性物質の取扱い管理規制を遵守している施設・人員によって実施されるのであれば、本ガイダンスの対象となる臨床試験に特有の規制上の問題は存在しない場合が多い。ただし、特殊な方法、特に新規な方法を用いる場合には十分な検討と問題点への対応が必要となる。

このため、放射性標識体に関わる規制や、安全性確保のための注意事項等についても本ガイダンスに記載することで、この種の技術の円滑な活用を促すことを期待したい。

I マイクロドーズ臨床試験

1. 基本的考え方

1.1 定義・適用範囲

「マイクロドーズ臨床試験」とは、被験物質を、*in vitro* および *in vivo* で得られたデータから薬理作用を発現すると計算される投与量の 1/100 未満、かつ、100 μ g/human 以下の用量で単回投与する臨床試験である（注 1.1-1）。

本指針は、主として低分子化合物についてのマイクロドーズ臨床試験について扱う。本指針は生物学的製剤に適用できる場合もあるが、生物製剤及び分子設計上生物学的製剤に近い作用を持つ可能性がある低分子化合物（いわゆる分子標的薬、molecular targeting drug）の安全性については、

別途ケース・バイ・ケースの考察が必要であり、本指針を機械的に適用してはならない。

注 1.1-1：“単回投与”には、複数の化合物を同時に投与する場合を含む。また、同一化合物または複数の化合物を 24 時間以内に経時的にずらして投与する場合を含む。いずれの場合も、合計投与量が「マイクロドーズ」の定義を超えないことが前提である。同じ薬理作用を有する複数の化合物を投与する場合には、相加計算により求められる薬理作用発現投与量の 1/100 未満、かつ合計投与量が 100 μ g/human を超えてはならない。

1.2 目的

マイクロドーズ臨床試験の目的は、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化合物スクリーニングを行うことである。この他に、

ヒト特異的代謝物の早期発見や、分子イメージング技術によって候補化合物の体内における局在や受容体占有率に関する情報を得ることなどを目的とする。

1.3 測定方法

以下のような測定方法がある。

- 放射性元素¹⁴Cで標識した被験物質を被験者に投与、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)の薬物濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物の薬物動態学的情報(AUC, T_{1/2}, C_{max}, T_{max}, 分布容積, 初回通過効果, 生物学的利用率, 尿糞中排泄率等)を得る。
- 放射性元素で標識しない被験物質を被験者に投与、高感度のLC/MS/MSにより測定、未変化体や代謝物の薬物動態学的情報(同上)を得る。
- 被験物質を¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F等のポジトロン核種で標識し、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、尿中濃度のみならず、被験物質の臓器・組織での分布画像を経時的に測定する。

2. 実施の要件とされる非臨床安全性試験

マイクロドーズ臨床試験の実施のために必要最小限の要件となる非臨床安全性試験としては、単回投与毒性試験¹⁶⁾を終了していなければならない(注2-1)。

この単回投与毒性試験においては、適切な動物種1種または2種の動物を用いる(注2-2)。また、少なくとも1種は雌雄の動物を用いる。投与経路は臨床予定経路とする。経口投与は原則として強制経口投与とし、原則として投与前の一定時間動

物を絶食させる。これらの試験においては、候補化合物が実験動物に最小限の毒性を発現する用量を確立するか、または当該マイクロドーズ臨床試験の投与量に対する適切な安全域(margin of safety)を確立する必要がある。安全域の確立のためには、当該マイクロドーズ臨床試験の投与量に対して、静脈内投与ではその100倍以上、経口投与ではその1,000倍以上の候補化合物の投与が実験動物に毒性を生じないことを示す必要がある(注2-3)。観察期間は2週間とし、毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性を、用量と時間との関連で観察、記録する。観察期間終了時に剖検を行う。剖検で肉眼的に異常が認められた器官は必要に応じて病理組織学的検査を行う(注2-4)。

薬剤の性質によっては、局所刺激性試験、細胞毒性試験が必要な場合がある。その他、個別の判断に応じて必要と考えられる場合は、例えば毒性兆候の観察時に、適切な安全性薬理学的な検査項目を加えるなど、適切な非臨床試験あるいは検査項目を追加することが望ましい。

これらの非臨床安全性試験はGLP適用試験とする。実施された非臨床安全性試験の結果は、当該試験の実施を正当化しうるものでなければならない。

注2-1：単回投与毒性試験のデザインとしては、下記の他に、EUまたは米国の“extended single dose toxicity study”の様式でデザインしても良い。なお、in vivoの薬効薬理試験において、毒性学の専門家の協力により、信頼性にも配慮した適切な毒性学的評価が実施された場合は、必ずしも別途単回投与毒性試験を実施しなくても良いと考えられる。この場合には、薬効薬理試験における毒性学的評価はGLP適用とし、本ガイダンスに示すと同等水準で安全性を担保しうることが前提である。ただし、やむを得ない事情でGLPを厳密に適用出来なかった部分があればその理由と内容を記録し、そのGLP不適用が試験の信頼性に及ぼす影響の評価を含め最終報告書に記載する。この考え方

16) 現行の「医薬品毒性試験法ガイドライン」(厚生労働省、医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について、別添、厚生省医薬安全局審査管理課長通知、平成12年12月27日医薬審第1834号。)の単回投与毒性試験の項に記載された要件は、マイクロドーズ臨床試験の根拠となる単回投与毒性試験には適用されない。

は、薬効薬理試験と毒性試験を共通で行う場合に限らず、毒性試験を単独で行う場合にも適用しうる。

注2-2：適切な理由付けができる場合は1種でよい。

注2-3：単なる安全域の確立よりも、最小限の毒性発現用量の確立及びそれらの毒性の性質に関する情報のほうが有用であると考えられる。

注2-4：マイクロドーズ臨床試験の用量設定には、単回投与後の病理組織学的検査データの代わりに、別途行った適切な投与期間の反復投与毒性試験における病理組織検査の成績を利用してもよい。

3. 用量設定の方法

「マイクロドーズ」の用量は、薬理効果発現予測投与量を計算し、これの1/100未満の用量と100 µgのいずれか小さいほうと定められ、複数の化合物を投与する場合も相加計算に基づきこれと同じ考えに従って求められた投与量とされる。実際の投与計画における用量は、これを超えない範囲でケース・バイ・ケースで設定される。

薬理効果発現予測投与量の計算方法として、以下に代表的な2つの方法を示す。

- 1) 経験的な方法：動物での薬理効果発現投与量をもとに体表面積換算することにより、ヒトでの臨床用量を推定する方法である(注3-1)。
- 2) ファーマコキネティクス情報を用いる方法：薬効発現の機構によっても異なるが、最大血中濃度(C_{max})あるいは、血中濃度時間曲線下面積(AUC)を基準にする方法である(注3-2)。

なお、薬剤の種類によっては、安全域を設定することにより、または、毒性発現量からマイクロ

ドーズ臨床試験の投与量を検討する必要があるかもしれない(注3-3)

注3-1：体表面積換算する方法は、FDAの初回投与量設定法のガイダンス¹⁷⁾に採用されている方法であり、さらに、Exploratory IND Studiesの薬理学的影響の研究に関しても、初回投与量はラットのNOAELの体表面積換算した用量の1/50としている。また、EMEAの拡張型単回毒性試験のlimit doseの動物からヒトへのallometric scalingにも採用されている。これらのことから、現在、体表面積換算による方法が臨床用量を推定する方法として採用されているものと考えられる。しかし、本予測方法はあくまでも経験則であり、精度の高い予測法とは言い難い。有効血漿中濃度がヒト組織や細胞を用いたin vitroあるいは動物を用いたin vivoのデータを基に予測可能であれば、精度の高い方法として、以下の注3-2の方法が推奨される。

注3-2：ここでは、C_{max}を基準にする方法について解説する。まず、適切な動物での薬効発現用量における最大血中濃度(C_{max})を求める。動物とヒトの血漿タンパク結合の種差を補正し、ヒトで薬効の発現するC_{max}(ヒト推定C_{max})を推定する(この方法では、血漿タンパクと結合してない遊離型のC_{max}が同じところで、動物でもヒトでも薬効が発現すると仮定している)。さらに、動物の分布容積と、動物、ヒトでの血漿タンパク結合情報からヒトにおける分布容積(V_d)を推定する。最後に、ヒト推定C_{max}とV_dの積から、ヒトでの薬効用量を計算する。C_{max}でなく、AUCを薬効の基準として用いる場合にも同様に考え、動物で薬効が得られた際の遊離型のAUCと同じ遊離型のAUCをヒトでも示すと予想される投与量を臨床推定用量とする。

注3-3：「2.実施の要件とされる非臨床安全性試験」の項を参照のこと。

17) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005 Jul 25.

4. 放射性標識体による被験者内部被曝の安全性保証

放射性標識体による被験者の内部被曝は、AMSの場合に用いる¹⁴Cについては、自然界に存在する放射能による被曝を超えない範囲のレベルで試験を実施しうることが知られており、WHOやICRPの勧告¹⁸⁾に照らしても、規制の対象外の水準である(注4-1)。

PETの場合には、¹¹Cその他のポジトロン核種を用いる。この場合、個別の治験計画について、被曝量の安全性を評価すべきである。投与量に応じた内部被曝量が既に得られている数値から容易に推定できない場合には、実験動物の内部被曝データからヒトにおける内部被曝量を推定し、そのような線量の被曝のもたらしうるリスクの性質、リスクの発生率について評価する。

内部被曝量の推定、評価にあたっては、以下二つの側面から行う。

- 1) ヒト内部被曝量推定のための実験動物を用いた体内分布試験の標準化(動物種・例数・投与量等)(注4-2)
- 2) 実験動物の内部被曝データからヒト内部被曝線量推定法の設定(用いる核種に対応する内部被曝量推定計算および安全係数)(注4-3)

注4-1:日本では、ヒトに¹¹C標識化合物を投与した研究は多数あるが、¹⁴C標識化合物投与の経験がない。¹⁴C標識医薬品候補化合物のヒトにおける内部被曝線量評価においては、化合物ごとの詳細な体内動態の解析(主に動物実験)および精度の高い線量予測(動物からヒトへ)が必要である。一方、今までの研究から、高感度の定量分析装置であるAMSを用いる場合には、

ヒトに投与するRI量も500nCi以下(18.5KBq)で十分目的を達するといえる。ICRPの体内動態モデルでは、作業者と公衆への¹⁴C標識有機化合物による内部被曝に対して、同一のモデル(体内の全組織に急速にかつ均一に分布し、半減期40日で消失)が提唱されている。ICRPは、1Bqの¹⁴C標識有機化合物を経口摂取したときの実効線量(Sv)、すなわち線量係数(Sv/Bq)として、作業者および公衆成人に対し5.8E-10(580μSv/MBq)という値を設定している^{18,19)}。仮にすべての¹⁴C標識医薬品候補品がこれに従うとして、(医薬品は体内に不均一に分布し、各臓器・組織から、半減期4日以内くらいで消失するが)、ヒトに500nCi投与した場合の線量係数は、10.7μSv/18.5KBq(500nCi)と計算される。これに100倍の安全係数をかけても、一般公衆の年間被曝線量限度の1mSvと同じレベルである。このことから、¹⁴C標識有機化合物を500nCi以下投与した場合の被曝線量は自然界から受ける年間被曝線量よりも遥かに低く、現実問題として健康影響は無いと考えられる。

なお、¹⁴C標識有機化合物をヒトに投与し、内部被曝線量が何μSv以下と記載されている文献はいくつかあるが、計算根拠の記載はない²⁰⁾。

注4-2:放射性標識化合物をヒトに投与した際の内部被曝量推定のために、特に¹⁴C標識化合物については欧米では有色ラットに臨床投与と経路にて投与後、経時的に各臓器・組織中放射能濃度を測定している。この動物体内分布試験に関する標準的方法に関するガイドラインは存在しないが、動物実験に基づいた評価は臨床応用に必須であり、典型的なものとしては、以下のような方法がある。

- ①まず1時点1匹の動物を用いて薬物投与後10時点ぐらゐの時点で安楽死後凍結(投与後3日あるいは7日など、長時間の時点を含める)、全身の薄切片を作成してX線フィルムやイメージングプレートで放

18)ICRP Publication 68. Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers: Replacement of ICRP Publication 61. Annals of the ICRP. 1994; 24(4): 1-83. (日本アイソトープ協会, ICRP 翻訳検討委員会, 訳. ICRP Publication 68. 作業者による放射性核種の摂取についての線量係数. 丸善; 1996.)

19)武田 洋. ¹⁴C標識化合物による内部被曝. 第18回日本薬物動態学会年会・講演要旨集. 2003. p.156-7.

20)栗原紀夫. APDD 放射線内部被曝評価委員会の考え. APDD キックオフシンポジウム講演要旨集. 2007. p. 59-61.

射能の分布画像データを取得し、定性的に放射能濃度の高い臓器・組織を特定する。特に長期間残留する傾向のある臓器・組織を確認することは重要となる。

②前述の方法で放射能濃度を定量的に測定すべき臓器・組織を選定し、今度は1時点3～5匹の動物を用い、前述の定性的体内分布評価法と同じプロトコルに従って標識化合物を投与、安楽死後解剖し、各臓器・組織中放射能濃度を測定する。

解剖して臓器・組織を摘出する代わりに全身切片を用いた分布画像データを定量化して放射能濃度を測定する方法を採用してもよい。PET核種での標識化合物の場合にはPET測定そのものを実施することにより、動物における体内分布データを上に記載した方法よりも容易に得ることが可能である。

いずれの方法でも良いが、方法論、用いる動物種、投与量、時点数、動物例数にある程度の標準的な考え方を示す必要があると思われる。

注4-3：実験動物の体内分布データを用いて、適切な計算式に基づいて動物での内部被曝量を求め、ある安全係数を乗ずることにより、放射性標識化合物のある投与量を投与した時のヒトにおける内部被曝量を計算することが可能である。当然、計算方法は核種によって異なるべきである。これらの計算については欧米ではすでに実施されており、国際的にも認められた方法がある。我が国においてもPET核種についてはヒトに適用する目的で実際に計算が行われている。¹⁴Cについても放射線内部被曝量推定の専門家に諮って適切な計算方法を採用する必要があるであろう。実験動物とヒトでは薬物動態に種差があることから、薬物動態学的な手法により種差を補完するような改良をこの計算方法に加えても良いが、現時点ではヒト内部被曝量推定に関しては国際的に認められた方法の選択について専門家に一任せざるを得ないと考えられる。¹⁴CとPET核種、いずれの核種で標識した化合物を用いる場合でも、以上のような動物内部被曝データからヒト内部被曝量を外挿する手順を踏む必要があると考えられる。

5. 治験薬の品質および安全性の保証

5.1 基本的考え方（注5.1-1）

マイクロドーズ臨床試験においては、使用する薬剤はごく微量であり、その後の検証的段階の臨床開発や市場販売を想定した品質保証は必要ではない（注5.1-2）。また、測定する方法により、品質保証の方法も様々であるため、従来のように治験薬GMPを画一的に適用することは困難である（注5.1-3）。このため、以下の考え方を基本として、治験薬GMPを柔軟に運用すべきである。

- 放射性標識体を使用する場合には、非標識体（候補化合物）の品質保証をもって、治験薬の品質保証とする。ただし、多くの場合、放射性標識体の合成法は非標識体（候補化合物）の合成法と異なる（注5.1-4）。それゆえ、事前にコールド体を用いた放射性標識体の合成法を検討する際に、未知の不純物の有無や不純物プロファイルには注意を払い、非標識体と同等の高い品質を確保できることを確認する必要がある。
- 安全性試験にて安全性が保証されたロットと同じロットの原薬をマイクロドーズ臨床試験に用いることが求められる。この場合に、安全性の保証は非標識体（候補化合物）でのみ可能であり、¹⁴C標識体やポジロン核種標識体そのものの安全性試験は行い難いことから、放射性標識体の安全性保証は品質保証に委ねざるを得ない。
- 放射性標識体を使用する場合も使用しない場合も、試験の目的にみあった治験薬の品質保証を、1回きりの製造・1回きりの投与における安定性・安全性を保証しうるベリフィケーション（適正確認）（注5.1-5）として行えば十分である。
- それぞれの施設において実施する試験の種類に応じた標準業務手順書を作成し、製造責任体制、記録の作成・保管体制を明確にする。

- いずれの場合にも、被験者に投与される最終製剤の品質保証によって安全性を確保する。
- 試験終了後には、製造物を適切に廃棄し、必要に応じて保管する。特に法令上の放射性物質を取り扱う場合には法令に従った廃棄が必要である。

注5.1-1:ここに示す基本的考え方の多くの部分は、早期探索的臨床試験Ⅱ型、および場合によっては通常の第Ⅰ相試験においても適用しうると考えられる。このため、ここに示す基本的考え方は、今後の治験薬GMPの全般的な見直しに応じて、記載内容を再検討した上、マイクロドーズ臨床試験以外の臨床試験にも共通する項目とされる可能性がある。

注5.1-2:従来の治験薬の品質保証に関する規制上の文書は、GCP省令¹⁴⁾第17条第1項(企業主導)に対応する通知¹⁵⁾または同省令第26条の3(医師主導)に対応する通知¹⁶⁾に記載される治験薬GMP(薬発第480号)¹³⁾である。この治験薬GMPをマイクロドーズ臨床試験にそのまま適用することは困難であり、また必要ではないため、本指針における「5. 治験薬の品質および安全性の保証」に示される考え方をもって、治験薬GMPに換わる品質保証の基準とみなすものとする。

注5.1-3:FDAでは2004年にGMPについて“risk-based approach”とするコンセプトを報告書にまとめ²¹⁾、リスクの高低に応じた厳格さを求める考え方を21世紀のあり方として提示し、現在のICHの品質部門の議論の基盤としている。また、2006年にはガイダンス案²²⁾では第Ⅰ相段階のGMPの柔軟な対応のあり方を具体

的に示したが、異論も提示され最終化されないままになっている。EUの2005年のガイドライン²³⁾では、臨床試験中にはGMP基準の全てが適用されるものではなく、開発段階に応じた管理が求められ、製造方法に関する知識が増大するのに応じて製造・検査方法も柔軟なものであるべきとしている(19.10, 19.11)。

注5.1-4:ポジトロン核種標識体の自動合成装置を使用する場合、非標識体と同一の合成法・製造工程で実施することは極めて困難である。出発物質であるCO₂やCH₄が極めて微量で、全体が閉鎖系になっていることが多いため、これらを用いて同一条件でCold化合物をバリデートすることはほとんど不可能である。品質保証はCH₃IのようなCold中間体を用いて製造したCold化合物について確認試験や純度試験をする程度である。

注5.1-5:「ベリフィケーション」は、「バリデーション」との対比で明確化すべき概念である。「バリデーション」は、製造設備、人員、ロットが変わっても、常に同じ品質の製造物が一定の収率で安定して得られるようにするための施策であり、これによって、ロットを通じて、そして初期から後期への開発段階を通して、同じ品質のものが常に得られるとみなされる。事前(製造前の製造法構築)の検証と事後の検証(実際にできた製品の品質確認)からなる仕組みである。

事前の検証とは、設定された製造法でどのような品質の製品が得られるか確認し、安定した品質で目的物が得られるためのキーポイントを明確にすることである。加えて、ロットを通じて正しく品質を確認できる分析法確立も必要となる。

事後の検証とは、製造した製品が設定どおりの品質であることを確認すること、言い換えれば、使用目的

21)U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration .Pharmaceutical CGMPs for 21st Century-A risk-based approach :Final report . 2004 Sep .

22)U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration . Guidance for industry : INDS- Approaches to complying with CGMP during phase 1. (Draft Guidance) 2006 Jan .

23)European Commission Enterprise and Industry Directorate-General . The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Part II Basic requirements for active substances used as starting materials . 2005 Oct .

に合った品質であることを確認することである。分析方法も、妥当と考えられるものであればよく、ロットを通じての整合性をもって品質を出せるほどの能力が無くともよい。

「ベリフィケーション」とは、この事後の検証を行うことであり、またその手法を指す。なお、その手法や判断方法は、探索的臨床試験の種類、手法により異なるため、個別の判断が重要となる。

5.2 測定方法ごとの留意点

マイクロドーズ臨床試験における測定方法によって、品質保証体制が最終製剤に影響しうる度合いも異なる。測定方法ごとに、以下のような点に留意する。

- LC/MS/MS で測定する場合、非標識体を微量、被験者に投与する。投与される非標識体は、試験の目的にみあった品質保証を行う。
- AMS で測定する場合に用いる放射性同位元素は¹⁴Cである。通常、¹⁴Cの投与量は、 $10 \cdot 10^{-18} \text{g}$ 以下と非常に微量であり、標識体としての¹⁴Cを非標識体で希釈し投与が行われる。このため、標識体原薬(drug substance)に治験薬GMPを現行通り適用することは不可能であり、またその必要もない。従って、標識体原薬については、試験の目的にみあった品質保証をベリフィケーションとして行うのみとする。またIV投与の場合、非標識体と¹⁴C標識体原薬の混合プロセスは製剤化工程と同様に、細菌等の混入等を回避する、品質保証が必要である。
- PETで測定する場合に用いる放射性同位元素は、¹¹C、¹⁸Fその他のポジトロン(陽電子)放出核種である。ポジトロン核種標識前駆体の品質保証は、純度の確認を行い、最も重要なことは最終製剤の品質である。その

ためには、以下を確実にする。

- 1) 確立した合成法・製造工程で最終製剤について3ロット試験を実施し、その品質を確認する。
- 2) CH_3I のような非標識中間体を用いて目的化合物を合成し、NMRやMSを用いてそれが目的化合物であることを確認する。
- 3) LCやLC/MS等を用いて保持時間が標識化合物のそれと一致することを確認する。なお、短半減期であるため、最終製剤で実施できる品質検査の項目や内容は限定されるが、製剤の安全性を確保するためには、特に以下の点に留意する。
 - 1) 可能な限りヒト投与前の品質検査を実施する。
 - 2) エンドトキシン等の不純物の混入が無いようにする。
 - 3) 細菌試験などの生物学的検査は、事前の検証で十分なベリフィケーション(適正確認)を行う。
 - 4) 最終製剤に混入する可能性のある試薬や分離精製法など、重要な製法変更を行った場合には、再度安全性に関する試験を実施する。
 - 5) 自動合成装置の製造ラインを閉鎖系にしたり、製剤化の際の無菌保証が保てる操作・機構が施されていれば、被験者の安全は確保されるので、特に施設の構造設備基準を設けない。(注5.2-1)。

注5.2-1：保険診療で用いられているPET製剤であるFDGの品質保証にあたっては、日本核医学会や日本アイソトープ協会が定めた基準^{24,25)}がある。これより以前に作成され、現在も研究用に使われている基準²⁶⁾もある。これらはいずれも成熟薬剤に関する努

24) 日本核医学会・院内製造されたFDGを用いてPET検査を行うためのガイドライン。核医学。2001；38：131-7。

25) 日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会・サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認めた放射性薬剤の基準(2001年改定版)。Radioisotopes。2001；50(5)：190-204。

力目標で、全く新規の薬剤に関しては様々に条件が異なる場合もあるので、一般化して義務化することには慎重であるべきと考えられる。

5.3 治験薬の交付

製薬企業主導の治験においては、治験依頼者は治験薬を直接実施医療機関に交付しなければならない(GCP省令第17条第2項)。しかし、放射性標識体を用いる際、標識体の製造を治験依頼者の内部で行う場合には問題は生じないが、外部の事業者に行わせる場合、また、実施医療機関において行わせる場合がある。その場合の考え方は、以下のようである。なお、この場合における放射性同位元素取扱に関する考え方は「6.放射性同位元素の授受・運搬・保管・廃棄」に、被験者の健康被害補償と関連した考え方は「7.4 被験者の補償」に記される。

- 外部の事業者へ委託して、標識体の製造を行わせ、その事業者へ実施医療機関への交付を行わせる場合には、治験依頼者と委託先の事業者との間の契約において、委託先事業者による製造及び交付と関連して発生した被験者の健康被害及び治験の信頼性保証と関わる問題に関する責任の範囲を明確化しておく。
- 治験依頼者が、被験者に投与される最終製剤よりも前の段階の原薬を実施医療機関に交付し、実施医療機関内で被験者に投与する最終製剤が製造される場合には、治験依頼者は、実施医療機関内における品質保証体制が上記4.3に照らして十分であることを確認する。製造方法によっては、治験依頼者が医療機関における最終製剤の製造まで責任を負うことを医療機関との契約において明確化すべき場合もありうるが、個別の治験計画に応じて相互に協議し契約を締結すべきである。

6.放射性同位元素の授受・運搬・保管・廃棄

6.1 適用法令

マイクロドーズ臨床試験では放射性同位元素で標識した化合物が利用される。一定の量と濃度以上の放射性同位元素は、「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」(放射線障害防止法)により取り扱いが規制され、使用許可を受けた施設において放射線取扱主任者の監督のもとに他施設からの受け入れ、使用、保管および廃棄が義務付けられている。一方、マイクロドーズ臨床試験で取り扱う放射性同位元素の場合、短半減期のために急速に放射能が減衰してしまう場合や取り扱う放射エネルギーが極めて微量である場合がほとんどであるため、柔軟な対応が求められる。

6.2 AMS用核種(主として¹⁴C)

AMS測定の対象となる¹⁴Cは長半減期核種であり(半減期:5730年)、一定の長期間の保管によっても実質上放射能は減衰しない。従って、放射エネルギーによって法令上の放射性同位元素としての取り扱いが決まる(¹⁴Cでは総量が10MBqよりも多かつ比放射能が10Bq/mgよりも高い場合は法令上の放射性同位元素として規制される。総量が10MBq以下あるいは比放射能が10Bq/mg以下のいずれの場合またはその両方の場合には、放射線障害防止法による規制対象外、すなわち法令上の放射性同位元素として扱う必要はなくなる。)。法令上の放射性同位元素としての¹⁴C標識化合物を取り扱う場合は、¹⁴C標識化合物合成施設、マイクロドーズ臨床試験実施施設、AMS測定施設いずれの施設も許可使用施設である必要があり、標識化合物の授受、運搬、保管および廃棄のすべてが放射線障害防止法により規制され、記録作成とその保存、その他の管理が義務付けられる。

26)日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会、サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針。Radioisotopes, 1999; 48(12): i-xxvi.

一方、AMSで測定するレベルの¹⁴C放射量はほぼ例外なく規制対象ではない量で十分であり(注6.2-1)、標識化合物の委託合成施設は別としても、通常ではマイクロドーズ臨床試験実施施設やAMS測定施設は許可使用施設ではない。また、¹⁴C標識化合物の合成は、その専門性故にマイクロドーズ臨床試験実施施設とは別の許可使用施設で行われる。このような場合、以下に記載した手順によって許可使用施設から非許可施設への¹⁴C標識化合物の移送と放射性同位元素としての取り扱いが法的に行われると考えられる。

- ¹⁴C標識化合物の合成: 標識化合物委託合成施設や製薬企業などの許可使用施設において法令上の放射性同位元素として合成される。
- ¹⁴C標識化合物の運搬: 法令上の放射性同位元素の許可使用施設(標識化合物委託合成施設)から非許可施設への直接の運搬は禁止されている。また、一旦法規制下に入った放射性同位元素は規制免除レベル以下の量であっても法規制下の許可使用の範疇から除外することはできない。このため、¹⁴C標識化合物を一旦日本アイソトープ協会あるいは放射性同位元素販売業者に法令上の放射性同位元素として移送し、その一部を分取してマイクロドーズ臨床試験実施施設に規制免除レベル以下の、法令上の放射性同位元素ではない物質として販売する(注6.2-2)。マイクロドーズ臨床試験実施施設は許可施設ではないものの、当該¹⁴C標識化合物の受け入れにより、施設内に存在する¹⁴C放射能の量が常に規制免除レベルを超えないよう管理していく必要がある(授受と廃棄等の記録が必要とされと考えられる)。この管理に関しては放射線障害防止法により義務付けられるものではないが、一時的にでも規制免除レベルを超えると違法所持として法規制対象となるため注意が必要である。
- 非許可施設における¹⁴C標識化合物の取り

扱い: 非許可施設に移送された規制免除レベル以下の¹⁴C標識化合物は法令上の放射性同位元素とは見なされない。従って、その使用や保管に関して規制を受けることはないが、使用後の廃棄物については通常の医療廃棄物と同様に廃棄する(注6.2-3)。

- 非許可施設から別の非許可施設への規制免除レベル以下の¹⁴C標識化合物の移送: 例えばマイクロドーズ臨床試験実施施設からAMS測定施設への試料移送など、非許可施設間で規制免除レベル以下の¹⁴C標識化合物を含む試料を移送する場合、すでに法令上の放射性同位元素ではないために放射線障害防止法の規制対象外である。ただし、前述のごとく各施設は常に施設内に存在する総放射能量が規制免除レベル以下であるよう管理することが求められる。

注6.2-1: 規制対象となる量の¹⁴C標識化合物を用いる場合には、現状では放射線障害防止法に従った取扱いのもとで実施するという点で問題はない。ただし、より合理的に実施するためには、「6.3 PET用核種」の項目で述べるような、医療法・薬事法の枠内での取扱いを今後検討する余地がある。

注6.2-2: 現状では規制免除レベル以下であっても、許可使用施設から放射性同位元素を非許可使用施設に移送することは認められておらず、放射性同位元素販売業者からの移送のみが認められている。しかし、この取り扱いには矛盾も存在し、今後の検討が待たれる。「5.2 治験薬の交付」にも記したように、治験として実施する場合には治験薬としての法令または契約に従った授受がなされることから、日本アイソトープ協会や販売業者を介在させる必要はないと考えられる。

注6.2-3: 規制免除レベル以下の放射性同位元素については、放射線障害防止法に従って廃棄する必要はない。この場合に、固体廃棄物や感染性廃棄物など、「廃棄物の処理及び清掃に関する法律」および関連法令に

定める産業廃棄物に対する規制が適用される場合には、これによる規制を受け、これが適用されない廃棄物については規制を受けない、という点は通常の医療廃棄物と同様である。

6.3 PET用核種（陽電子放出核種： ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{13}N 、 ^{15}O ）

PETを実施する場合には、陽電子放出核種が極めて短半減期の核種（ ^{11}C ：20分、 ^{18}F ：110分、 ^{13}N ：10分、 ^{15}O ：2分）であるという特性上、投与直前に許可施設内においてサイクロトロンを用いた陽電子放出核種の製造および放射性標識化合物の製造が不可避である（これらのプロセスは放射線障害防止法により規制される）。このため多くの場合には、他施設からの放射性標識化合物の搬入は困難であり、また当該施設内での保管も想定されない。このため、当該施設における製造、使用、廃棄が原則となる。

なお、製造所と臨床投与する医療施設が半減期からみて使用に適う距離であり、双方が許可施設である場合には、施設間での授受も可能である。これらの場合も想定して、以下に取扱いについて記す。

- PET用標識体の合成・授受：単一の許可事業体で合成・使用される場合も、異なる事業体で合成・使用される場合も、いずれの事業体も許可使用施設であることが前提となり、合成・授受については法令に従った取扱いが必要となる（注6.3-1）。
- PET用標識体の廃棄：平成17年の放射線障害防止法の改正により、放射線を放出すること自体が診断や治療の目的に不可欠とされる医薬品あるいはその治験薬については放射線障害防止法の対象外となり、医療法により規制されることとなった（いわゆる放射性医薬品やその治験薬）。したがって、これらの薬物由来の廃棄物は一定期間、施設内で保管することにより放射能の減衰を行ったものは医療廃棄物として取り扱われている。これに倣い、いわゆる放射性医薬

品の範疇に属さない治験薬あるいは化合物をPET核種で標識した場合にも、同様の取扱いができるものとされた。このため、産生される廃棄物については医療廃棄物としての取扱いとなる（注6.3-2）。

注6.3-1：この場合に、「6.2 AMS用核種」の注1に記したのと同様の趣旨で、治験薬の管理・交付についてのGCP省令による規定と、放射線障害防止法に定められる授受に伴う規定が、同じ作業を重複して行わせる結果とならないよう、今後法令の整理が必要であると考えられる。

注6.3-2：放射性医薬品等の範疇に属さないPET核種標識化合物の廃棄については、平成16年3月25日の放射線規制室長事務連絡により、一定期間保管後に一般物としての廃棄対応が可能となっている。ただし、1日最大使用数量が一定量を超える場合、他の核種も使用している場合など、この考え方が適用できない場合もあり、これらについて、今後マイクロドーズ臨床試験の実施を促進する上での問題点があるとすれば、検討したい。

7. 臨床試験の実施体制

7.1 実施体制および審査体制

治験実施医療機関、治験責任医師、その他の職員が当該治験を適切に実施しうるものでなければならぬことは、GCP省令第35条（実施医療機関の要件）に定められている。

当該医療機関における治験審査委員会において、従来の治験で用いられることの少ない測定機器や、用量設定、内部被曝量の設定、その他マイクロドーズ臨床試験に特有の専門的知識が不足していると実施医療機関の長が認める場合には、以下の手段により専門知識を補うことができる。

- 治験審査委員会に、委員以外の専門家の出席を求め、その協力を得る（第28条第1項運用通知）。
- 外部の治験審査委員会に、特定の専門的事

項の一部又は全ての調査審議を行わせる
(第27条)。

7.2 被験者の選定および適格基準

被験者の選定および適格基準の設定にあたっては、以下の点に留意する。

- 通常の治験と同様であるが、他の治験との重複参加を避け、適切な休業期間が置かれるよう、適格基準を設ける。
- 妊娠可能女性、妊婦、小児、疾患を持つ者等、これらの集団に特有の情報が、候補化合物の選択に重要である場合には、これらの集団が将来得られる可能性のある利益と当該被験者の危険性を比較考量した上、被験者集団としての選定の正当性を確保すべきである。または、適格基準から除外しないよう留意すべき場合もある(注7.2-1)。なお、同意能力のない者については、GCP省令第7条第2項(企業主導)、第15条の4第2項(医師主導)による以下の条件を十分に吟味する必要がある。
 - ・ 同意能力のある被験者では目的が達成されない
 - ・ 予見しうる危険性が低く、被験者の福祉に対する悪影響が最小限である
 - ・ 治験責任医師又は治験分担医師が、特に綿密な観察を行い、不当な苦痛を受けていると見受けられた場合には治験を中止する
 - ・ これらを治験審査委員会で審議しその記録を承認文書に残す

注7.2-1：これらの集団についての薬物動態を知ることが必要である場合、また、卵巣、精巣、眼球、疾患をもつ臓器などへの分布をみるのが試験の目的として重要である場合には、薬物の影響および被曝の影響の双方について、例えば、安全係数を大きくとる、前提とする非臨床試験の項目を追加する、臨床試験実施前・後の検査項目を吟味する、妊娠検査・避妊等の管理体制を厳格にする、等、必要に応じて措置を講じ

る。特に被曝の影響については海外の規制状況を参考にすべき場合があるかもしれない。いずれの場合にも、投与量と被曝量の設定の際に十分に検討した計画について、治験審査委員会で十分に審議すべきである。

7.3 被験者の同意

同意取得の際の説明文書においては、以下の点に留意する。

- 候補化合物の選定が目的である場合には、これを明確に説明する。
- 薬物の投与量はきわめて微量であり、そのため、動物実験等のデータは通常の臨床試験の場合より少ないことを説明する。
- 標識化合物を投与する場合、放射性物質による危険性が、1)日常生活レベルを超えない 2)健康診断や日常的に受ける検査と同等またはそれ以下 3)これを僅かに超える程度など、わかりやすい言葉で説明する。
- 化合物そのもののリスクが小さいことが、治験参加に伴う他のリスクを見過ごすことにならないようにする。

7.4 被験者に対する補償

治験により生じた健康被害に対する補償については、現在ある治験の保険が利用可能である。保険以外の措置による補償もGCP省令上認められるが、健康被害があった場合に結果として被験者が補償されることが重要である。

マイクロドーズ臨床試験は、薬理作用を発現させないことを前提にデザインされた投与量によるものであるため、候補化合物の薬理作用によって健康被害が発生する確率は極めて低い。一方、標識体を合成する過程での異物混入、標識体による内部被曝によるリスクが特に懸念される場合には、これらによるリスクを予測した上、補償のあり方を検討しておくべきである。

特に、「5.3 治験薬の交付」に記すように、以下に示すように最終製剤の製造を治験依頼者または自ら治験を実施する者において行わず外部の事業

者に行わせる場合には、責任の範囲を契約において明確化しておく必要がある。いずれの場合にも、結果的に健康被害を受けた被験者が適切に補償されるようにする責任は治験依頼者または自ら治験を実施する者が負う。外部事業者に委託することによって、補償が低減することがあってはならない(注7.4-1)。

- 治験依頼者または自ら治験を実施する者が外部の事業者へ委託して、標識体の製造を行わせ、その事業者に治験実施医療機関へ届けさせた場合に、製造または配送と関連して発生した健康被害。
- 治験依頼者が、原薬を実施医療機関に交付し、実施医療機関内で被験者に投与する最終製剤が製造される場合に、実施医療機関内における製造と関連して発生した健康被害。

注7.4-1：標識体製造を外部事業者へ委託する場合にも、医療機関において行わせる場合にも、最終的な被験者への投与における健康被害に対する責任は治験依頼者にあるのは自明である。しかしながら、外部事業者へ委託した場合に、外部事業者の製造工程や交付の方法等に問題があって発生した被験者の健康被害や得られるデータの信頼性を損ねる事象に対する責任の範囲については、個別の事情によるため、個々の治験計画において責任範囲を明確化しておく必要がある。

企業主導の治験では、製造物責任保険の上乗せとしての無過失責任補償、医師主導の治験(日本医師会の支援事業において開発した保険商品)では、施設賠償責任保険の上乗せとしての無過失の製造物責任補償の保険商品が利用されている。このため、製造物に関する無過失の補償責任については、外部事業者または医療機関に最終段階の標識体製造を行わせた場合にも、治験依頼者または自ら治験を実施する者が現在利用している保険を適用できるように、保険契約及び製造を行う者との契約が締結されるべきであろう。

製造を行った事業者または医療機関に過失責任がある場合には、事業者または医療機関が通常契約している賠償責任保険が適用されると考えられる。

いずれの場合も、従来の治験と異なる点は、標識体を製造する過程については、従来の治験と同水準の治験薬GMPによる品質保証が無い点であるが、これは、標識体製造行為において従来の治験薬GMPを適用することが、被験者の安全保障の点からも必要でなく、合理的でないことによる。このため、保険契約においても、通常の無過失責任補償が製造行為まで適用されるとしても、通常は、保険会社からみたりリスクが特に増大するものではない。一方、標識体の製造において特殊な製造方法を用いる場合や被曝リスクが特に懸念される場合には、これに応じた保険契約を締結することを考慮すべきである。

8. 治験の開始と終了

8.1 治験計画届と治験成分記号

一つの治験計画の届出(注8.1-1)において、候補化合物となる複数の治験薬を用いる場合には、それぞれに治験成分記号を付与する。

注8.1-1：マイクロドーズ臨床試験として届出が受理された場合には、これが初回届となるため、選択された化合物のその後の臨床開発における届出は、いわゆるN回届として扱われる。このため、マイクロドーズ臨床試験を行った後に同じ化合物のN回届が行われた際には、薬事法第80条の2に基づき、いわゆる30日調査は実施されない。

8.2 中止・終了報告書と開発中止届

当該治験の中止・終了時には、通常の治験と同様に総括報告書²⁷⁾を作成する。結果を受けて特定の化合物が選択され、残りの化合物についてこれ以上臨床開発を行わないことが決定された場合には、開発中止届を提出する。

27)厚生省薬務局審査課長通知。治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて。平成8年5月1日薬審335号。を参照のこと。

8.3 治験薬概要書・申請資料における取扱い
マイクロドーズ臨床試験の結果選択された化合物について、次の段階の治験を実施する際には、マイクロドーズ臨床試験の結果を次の段階の治験の治験薬概要書に記載する。ただし、マイクロドーズ臨床試験の結果は化合物の選択という目的以外に、次の段階の治験の計画に影響するものではないため、記載は簡略化されたものでよい。

当該化合物の臨床開発が製造販売承認申請の段階まで進められた場合には、承認申請資料²⁸⁾において、マイクロドーズ臨床試験の結果を記載する。この情報は、承認審査における医薬品の有効性・安全性の評価の対象となるものではなく、実施の経過を辿ることができるようにするための、簡略な記述でよい。

II その他の早期探索的臨床試験

【本ガイダンス案においては、「序論」においては、「マイクロドーズ臨床試験」(早期探索的臨床試験Ⅰ型)および「その他の早期探索的臨床試験(早期探索的臨床試験Ⅱ型)の双方について述べているが、Ⅰ型・Ⅱ型の技術的な内容を各論として述べるべき「マイクロドーズ臨床試験」Ⅱ「その他の早期探索的臨床試験」については、Ⅰのみを今回報告の対象としている。Ⅱについての技術的な内容は、今後検討を深め、別稿として発表する予定である。その際に、Ⅰの内容の構成は、Ⅱの内容との関係で、改編される可能性がある。】

* * *

28)厚生労働省医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」平成13年6月21日 医薬審発第899号。およびその関連諸通知を参照のこと。