

# 資料 5 第 3 回検討会の検討課題に関する参考資料

- 1 第 3 回検討会の検討課題 P.2
- 2 医薬品の特性に応じた治験実施方法（新たな評価指標導入等） （論点 3－①に関する参考資料）  
P.3 ～ P.8
- 3 ICH-GCP との対比における我が国の GCP 運用上の課題と改善策 （論点 3－③に関する参考資料）  
P.9 ～ P.20

## 第3回検討会の検討課題

### 総論(論点1、論点2)

- (1) 安全性を確保しつつ医薬品を迅速に提供する観点から求められることは何か。
- (2) 治験(第I相～第III相)や承認審査、市販後までの各開発段階に応じた適切な規制の在り方についてどのように考えることができるか。
- (3) 最新の科学技術を応用した医薬品をどのように評価できるか。

#### (論点1)

分子生物学など、近年、基礎研究が著しく進歩しているのに対し、その成果が創薬に迅速に結びつかず、国民がその利益を享受できていないのではないかと懸念されている。その要因として、①医薬品開発に必要な最新の評価方法・試験方法導入に対する薬事規制の対応、②新しい医薬品の特性に合わせた治験や承認審査の対応、が不十分であり、今後は、新しい科学技術に応じた、柔軟な対応の可能性について検討するべきではないか。

#### (論点2)

近年の科学技術の進展により、鋭い効き目を示す一方で重い副作用が生じるおそれがある医薬品も見られる。治験等を通じて承認前に得られる医薬品の安全性等に関する情報は適正に検証を行ったとしても限界があり、市販後における医薬品の安全性確保の重要性はますます高まっている。このようなことから、承認前と市販後のそれぞれの段階に応じた、より適切な安全対策の可能性について検討するべきではないか。

### 制度的な検討課題

#### (論点3) 医薬品ごとに最適な治験を実施するための方策

- ① 医薬品の特性に応じた治験実施方法(新たな評価指標導入等)
- ② 国際共同治験の推進のための環境整備の方策

#### ③ ICH-GCPとの対比における我が国のGCP運用上の課題と改善策

#### (論点4) 科学的合理性に基づく柔軟かつ効率的な承認審査方法

#### (論点5) 市販後の安全性及び有効性の検証のあり方

### 体制的な検討課題

#### (論点6) 治験相談体制の充実方策

- ① 適時適切に治験相談を可能とする体制の在り方
- ② 新たな技術への対応など、治験相談の質の確保のための方策

#### (論点7) 承認審査体制の充実方策

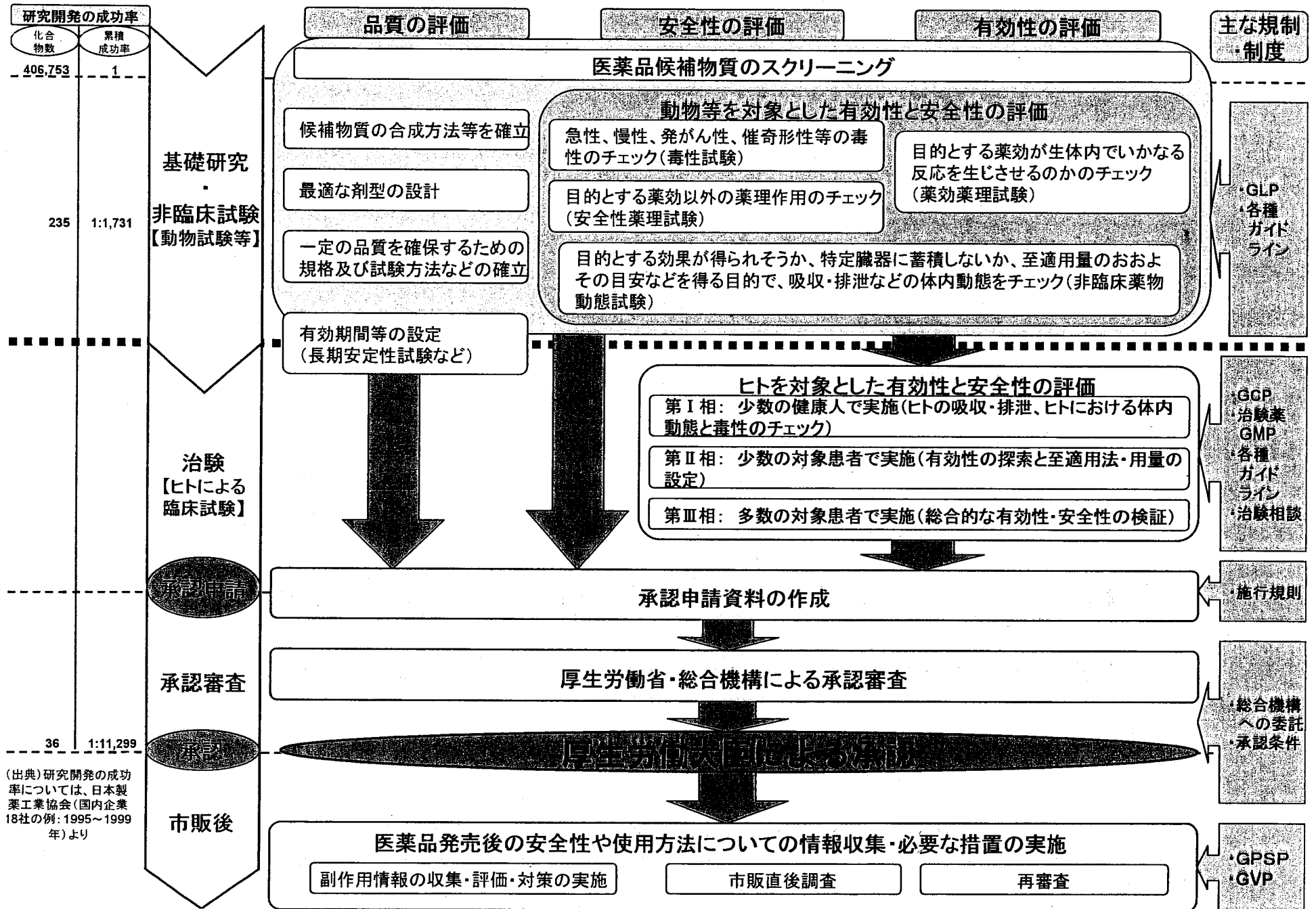
- ① 承認審査の質の向上及び効率化を図るための方策
- ② 迅速かつ適切な承認審査を可能とする体制の在り方

### その他

#### (論点8) 国の承認を経ない未承認薬の使用に関する考え方

#### (論点9) 再生医療等に関する取扱い

医薬品の基礎研究から承認審査、市販後までの主なプロセス



(出典) 研究開発の成功率については、日本製薬工業協会 (国内企業18社の例: 1995~1999年) より

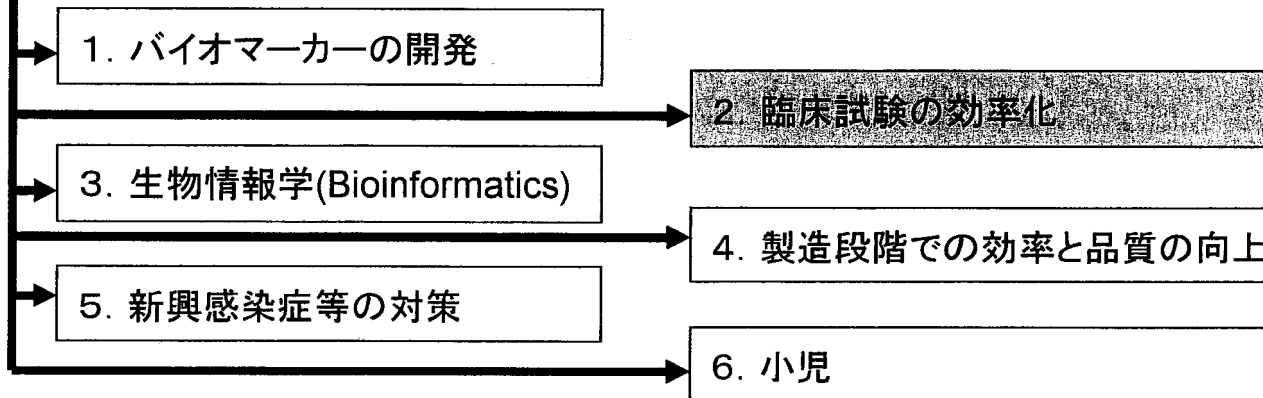
# 米国・クリティカルパス・レポートにおける考え方

1. 「開発者はしばしば、今世紀の進歩を評価するために前世紀のツールに頼らざるを得ない状況となっている。
2. クリティカルパスに沿って予測性と有効性を改善するために、新しい製品開発ツールキットが早急に必要とされている。
3. クリティカルパス・リサーチの目的は、開発プロセス自体をより効率的かつ効果的なものとする新しい科学的・技術的ツールの開発である。

※「Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products  
(米国食品医薬品庁(FDA)2004年3月)」抜粋 (第2回検討会の資料4-1として配布)

## 公衆衛生における6つの優先的課題

※「Critical Path Opportunities Report & List  
(米国食品医薬品庁(FDA)2006年3月)」抜粋 (第2回検討会の資料4-2として配布)



# マイクロドーズ試験とは

## マイクロドーズ試験とは

被験物質が薬理作用を示すと考えられる投与量の1/100未満かつ100  $\mu$ g/ヒト以下の用量(=およそヒトで薬理作用が発現しないと考えられる用量)によるヒトへの単回投与臨床試験。(参考: 臨床評価33巻3号(2006))

### ※ 具体的な試験方法

- 被験物質を放射性元素( $^{14}\text{C}$ )で標識し、当該被験物質をヒトに投与。加速器質量分析法(AMS: Accelerator Mass Spectrometry)を用いて血漿中又は尿中の濃度を測定し、被験物質の未変化体や代謝物のヒトにおける薬物動態情報を得る。
- 放射性元素で標識しない被験物質をヒトに投与し、高感度のLC/MS/MS法(タンデムマス法; 液体クロマトグラフィーに質量分析計が2つ繋がった装置によりごく微量の被験物質の定量を行う方法)により、未変化体の体内動態を測定する。
- 被験物質を $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 等で標識し、当該被験物質をヒトに投与。陽電子放射断層撮影法(PET: Positron Emission Tomography)を用いて被験物質の臓器・組織内での分布状況を画像により経時的測定を行う。

※ マイクロドーズ試験を応用することにより、分子イメージング技術(例えば、アルツハイマー型認知症など神経変性疾患に関する検出薬等)の開発なども期待されている。

第 I 相の治験開始前に、ヒトの薬物動態の情報が判明することにより、その後の治験の迅速化・効率化が可能となる。

# マイクロドーズ試験に関する国内外の状況

## 1. 国内

我が国では、医薬品の承認申請を目的としたマイクロドーズ試験の実施に関するガイドライン等は作成されていない。また、国内で医薬品の承認申請を目的としたマイクロドーズ試験実施に関する報告はない。

### ※ 国内の状況

#### 1. 日本薬物動態学会(平成17年12月)

マイクロドーズ試験の有用性を学会として認め、その国内実施のための指針作成が必要である旨の意見書を取りまとめ、公表。

#### 2. 総合科学技術会議(平成18年12月)

総合科学技術会議最終報告書の中で、以下のとおり言及。

「我が国ではマイクロドージング等の治験の迅速化・効率化に繋がる新しい技術の位置づけは定まっていない。マイクロドージングを含む探索的早期臨床試験について、その導入に向けて欧米のような指針を早急に検討すべきである。【平成18年度より検討・平成19年夏結論】」

## 2. 諸外国

### (1) 欧州の状況

1997年から英国で実施。その後、欧州医薬品庁(EMA)が2003年1月に「医薬品の単回マイクロドーズ臨床試験実施のための非臨床安全性試験に関するポジションペーパー」を発出。

### (2) 米国の状況

2006年1月に米国FDAは「Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies (探索的IND試験に関するガイダンス)」を発出。その中でマイクロドーズ試験についてのガイダンス公表。

### (3) ICH(日米欧医薬品規制調和国際会議)の状況

2006年秋、「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(ICH-M3)」見直しのための専門家グループを立ち上げ、マイクロドージングに関する議論を開始。

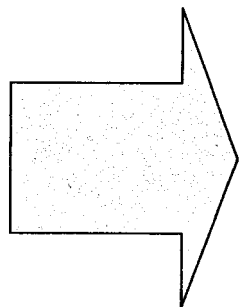
2007年下半期にStep2(原案作成)、2008年秋にStep5(最終合意)到達を目標としている。

# 我が国におけるマイクロドーズ試験実施に関する課題

- 被験者保護への十分な配慮
- マイクロドーズ試験の対象範囲  
(特に生物製剤や抗がん剤を試験対象に含めるかどうか など)
- 投与量設定に関する考え方  
(マイクロドーズ試験における投与量は、一般的に、動物実験データに基づく薬理作用発現量の1/100未満かつ100 $\mu$ g/ヒト以下であるが、被験物質の特性に応じた上限量を設けるべきかどうか)
- マイクロドーズ試験を実施する前に行うべき非臨床試験の範囲

※1 EU及び米国においては既にマイクロドーズ試験に関するガイダンス等が公表されているが、その考え方を参考に整理が必要。

※2 マイクロドーズ試験は薬事法上の治験として整理



生命倫理や法律の専門家を含む研究班で上記の課題について整理検討し、ガイダンスとして公表してはどうか。

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
従来型の第I相試験 (first in human 試験)		
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極様々)</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種は非げっ歯類) 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
マイクロドーズ臨床試験		
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 <math>\mu</math> g/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 <math>\mu</math> g/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 <math>\mu</math> g/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>9)</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

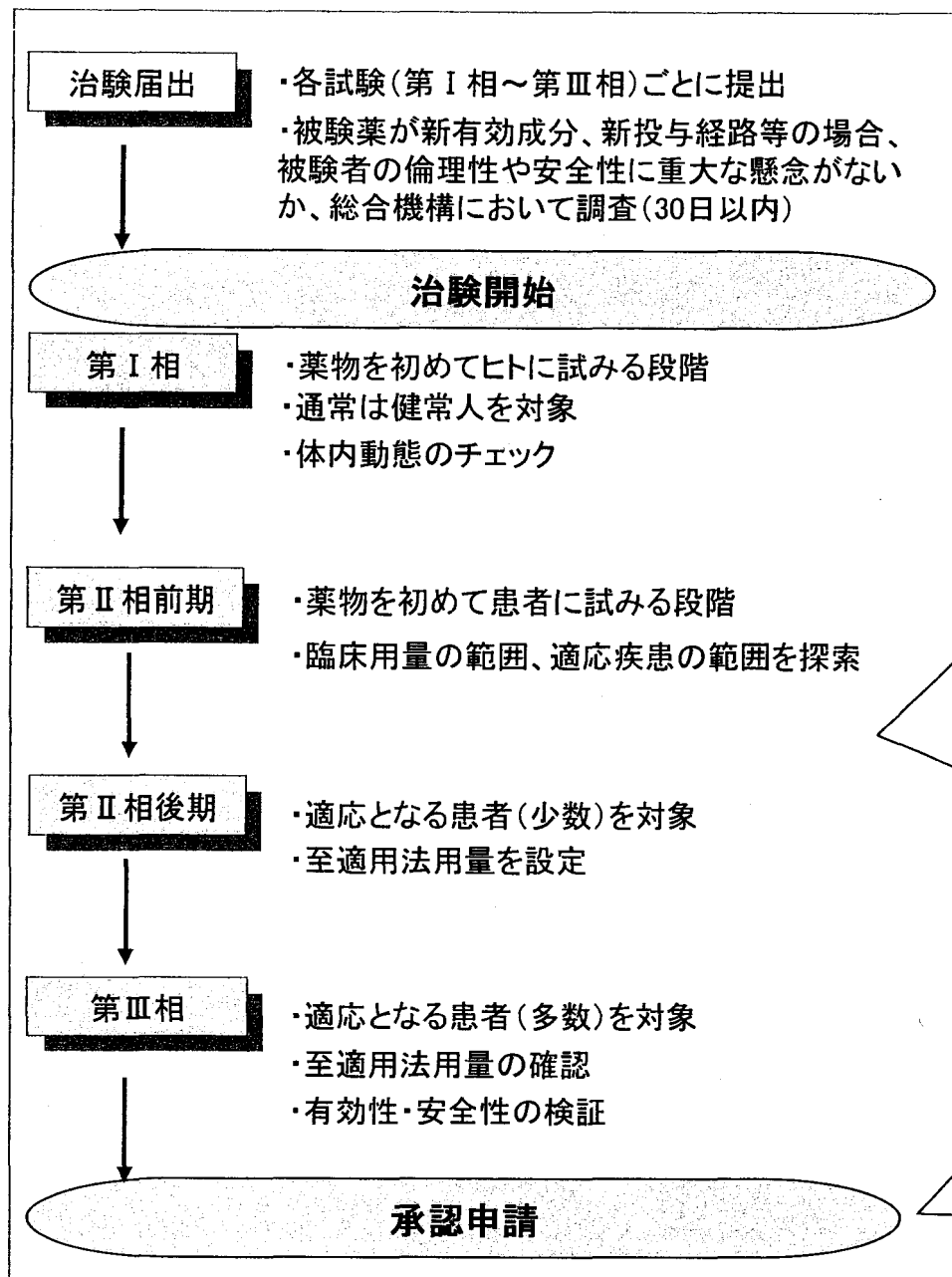
(参考: 臨床評価33巻3号(2006))

\* 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ガイダンス案<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。



# 治験について

(イメージ)



	被験者数	試験期間
第I相	約20人	約0.5~1年
第II相前期	約50人	約1年
第II相後期	100人以上	約1年
第III相	約200人以上	約2~3年

## <主な規制と制度(第I相~第III相)>

- ・ GCP省令(注1)
- ・ 治験薬GMP(注2)
- ・ 分野横断的な臨床評価ガイドライン(全16ガイドライン)  
例: 臨床試験の一般指針  
臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題 など
- ・ 薬効群別の臨床評価ガイドライン(全14ガイドライン)  
例: 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン  
抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン など
- ・ 総合機構における治験相談

(注1) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

(注2) 「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」(通知)

## <GCP適合性調査(承認申請後)>

承認申請後、申請書に添付された治験に関する資料が、GCP省令に従って収集され、作成されたものであるかどうか、総合機構が書面及び実地で調査を行う。

# GCPの概要

## GCP:医薬品の臨床試験の実施に関する基準

被験者の人権の保護及び安全確保を図るとともに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的とする。

### 1. GCP関連の法令・位置づけ

#### 薬事法

- |         |   |   |
|---------|---|---|
| 第2条第15項 | — | 治験の定義   |
| 第14条第3項 | — | 製造販売承認の申請<br>製造販売承認を受けようとする者は、 <u>厚生労働省令</u> で定めるところにより、申請者に臨床試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。 |
| 第80条の2  | — | 治験の取扱い  |
| 第1項     |   | 治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、 <u>厚生労働省令</u> で定める基準に従って、これを行わなければならない。                           |
| 第4項     |   | 治験の依頼を受けた者又は自ら治験を実施しようとする者は、 <u>厚生労働省令</u> で定める基準に従って、治験をしなければならない。                             |
| 第5項     |   | 治験の依頼をした者は、 <u>厚生労働省令</u> で定める基準に従って、治験を管理しなければならない。  |

GCP:「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)

### 2. GCPの内容

- 治験の準備に関する基準(業務手順書等、治験実施計画書、治験の契約、被験者に対する補償措置等)
- 治験の管理に関する基準(治験薬の管理・交付、監査、治験の中止等)
- 治験を行う基準(治験審査委員会、実施医療機関、治験責任医師、被験者の同意)
- その他

※ 治験以外の臨床研究については、「臨床研究に関する倫理指針」が適用される。