●特集／マイクロドーズ臨床試験

1. マイクロドーズ臨床試験の歴史

株式会社国際医薬品臨床開発研究所

馬屋原 宏

The History of Microdose Clinical Trials

Hiroshi MAYAHARA

International Clinical Research Organization for Medicine

Senri Sunplaza 4-12-11 Kasuga, Suita-shi, Osaka 565-0853, Japan

Microdose clinical trials are defined as trials conducted in humans to determine the most appropriate compound(s) among candidate compounds with doses $\leq 100^{\text{th}}$ the calculated human clinical dose and/or $\leq 100 \mu\text{g}$. In the past 6 years, microdose clinical trials have been adopted by authorities of EU, USA and Japan as a new type of clinical trial conducted at the exploratory stage of drug development to facilitate new drug development. All of the guidelines for microdose clinical trials released by the authorities recommend “extended single dose toxicity studies” to support the conduct of microdose clinical trials, however, the reasons for this are not stated in these guidelines. This is because the concept of “extended single dose toxicity studies” was first introduced by FDA in 1996 to support the conduct of “screening clinical trials”, and the rationale for this type of toxicity study are well established. In that context, a microdose clinical trial is considered to be one of the various types of “screening clinical trials”. In the present paper, the history of microdose clinical trials is retraced including “screening clinical trials”, which was approved initially by FDA in 1996, screening-IND studies approved by FDA in 2001, microdose clinical trials approved by EU/EMA in 1993, by USA/FDA in 2006 and by Japan/MHRW in 2008, exploratory-IND studies approved by FDA in 2006 and exploratory clinical trials adopted in the ICH-M3 (R2) guideline in 2009.

Key words : microdose clinical trials, screening clinical trials, exploratory clinical trials, extended single dose toxicity studies, ICH-M3 guideline

1. はじめに

マイクロドーズ臨床試験は、新薬開発の初期の段階において、多数の候補化合物の中から最もヒトに適切な新薬候補化合物をスクリーニングするための方法の1つである。過去6年の間に、欧・米・日の規制当局がマイクロドーズ臨床試験ガイダンスを相次いで発表した^{1~3)}、これらのガイダンスのすべてが、マイクロドーズ臨床試験の安全性を担保するための非臨床安全性試験として「拡張型単回投与毒性試験」の実施を推奨している。しかし、「拡張型単回投与毒性試験」を推奨する根拠はこれらのガイダンスには書かれていない。その理由は、この「拡張型単回投与毒性試験」が、FDAが1996年に初めて認めた、新薬候補化合物のスクリーニングを目的とするPhase I試験（以下「スクリーニングPhase I試験⁴⁾」という）の実施要件であったため、その学問的評価はすでにその時に済んでいるとみなされているからである。その意味で「マイクロドーズ臨床試験」は「スクリーニングPhase I試験」の「変種」の1つであるとみなすことができる。したがって本稿では、「マイクロドーズ臨床試験の歴史」を述べるに当たり、文字どおり「マイクロドーズ臨床試験」だけに限定せず、マイクロドーズ臨床試験を含む、より大きな概念である「スクリーニングPhase I試験」や、2001年のFDAのScreening IND試験⁵⁾、2006年のFDAのExploratory-IND試験²⁾、さらに2009年のICH-M3ガイドラインの改訂版「臨床試験と新薬承認申請のための非臨床安全性試験」⁶⁾に取り入れられ

た「早期探索的臨床試験」を含めて、それらの歴史を振り返ることにする。

これまでに提唱された早期探索的臨床試験を年代順に並べると Table 1 のようになる。

Fig. に、日・米・欧における早期探索的臨床試験の歴史を年代順にまとめた。以下、この表に沿って、マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験の歴史を記す。

2. FDA によるスクリーニング Phase I 試験の認可

1) FDA による Phase I 試験関連の規制緩和

規制当局が認めた早期探索的臨床試験は、1996 年の

Table 1 早期探索的臨床試験の種類

- 1) スクリーニング Phase I 試験 (FDA, 1996 年, 単回投与のみ)⁴⁾
- 2) スクリーニング IND 試験 (FDA, 2001-2005, 主として単回投与であるが、3 日程度の連投也可)⁵⁾
- 3) マイクロドーズ臨床試験 (EU, 2003 年, 単回投与のみ)¹⁾
- 4) Exploratory-IND 試験 (FDA, 2006 年, マイクロドーズ臨床試験を含み、その他に、薬理作用量までの 7 日間連投試験、および MOA 試験を含む)²⁾
- 5) 日本のマイクロドーズ臨床試験 (厚生労働省, 2008 年, 単回投与のみ)³⁾
- 6) ICH-M3 改訂ガイドライン (2009 年, マイクロドーズ臨床試験 2 種, 准薬効量 1 種, 薬効量 2 種)⁶⁾

Fig. 日・米・欧における初期臨床試験の規制の流れ

Table 2 単回投与の臨床試験は単回投与の毒性試験で実施可能であるとする Monro and Mehta 論文の論拠

- ① 英国の製薬会社 7 社の調査によれば、新薬候補化合物の 72% が第 I 相試験の結果のみで脱落した。Pfizer 社の第 I 相試験での開発中止率は 45% であったが、3 分の 2 のケースで、ヒト単回投与のデータだけで開発中止の判断が十分に可能であった。
- ② いくつかの調査を総合すると、第 I 相試験中に一時的障害(disabling)が起きる確率は 149,985 名中 109 名、すなわち 0.073% で、第 I 相試験は極めて安全な試験である。しかし、十分過ぎるほどの非臨床試験を実施してから Phase I 試験が開始される傾向が強い。
- ③ 日・米・欧すべての規制当局が、ガイドラインで、「単回投与の臨床試験の実施に反復投与毒性試験の成績が必要である」としているが、これには科学的根拠がない。われわれは、新薬候補化合物を初めて単回投与されるヒトの安全性は、動物の単回投与毒性試験によってより適切に裏付けられることを科学的根拠をもって主張する。
- ④ 動物への反復投与は、しばしば単回投与では生じない副作用を発現するが、このような副作用はヒトへの単回投与とは無関係である。
- ⑤ 反復投与の場合、酵素誘導により代謝物が増加して、毒性のパターンが変化することが多いが、このような情報は単回投与の臨床試験とは無関係である。
- ⑥ 新薬候補化合物の最初の臨床試験を担当する臨床医にとって最も強い関心事は、循環器系、呼吸器系、中枢神経系などに対する急性の障害である。したがって、ヒトへの単回投与の前には、動物の単回投与毒性試験において、第 1 に安全性薬理、第 2 に用量反応性、第 3 に所見の経時推移の十分なデータを得ておくべきである。
- ⑦ このような単回投与毒性試験では、臨床検査、循環・呼吸・神経系機能の測定、血液生化学的検査、尿検査など、機能検査および観察を十分に行うべきである。
- ⑧ 新薬候補化合物のがん原性によるヒトへの単回投与のリスクは、遺伝毒性試験で評価できる。遺伝毒性陰性物質は通常発がん性を持たないか、発がんまでに長期投与を必要とするからである。
- ⑨ 新薬候補化合物の単回投与が男性の被験者に与える生殖毒性のリスクは、遺伝毒性試験と単回投与後の生殖器官の病理組織学的検査によって評価可能である。被験者が女性の場合は、妊娠能力のない女性を用いればよい。妊娠能力のある女性は、投薬当日の妊娠テストと試験期間中の避妊により、胎児の曝露を避けることができる。
- ⑩ 反復投与、これに必要な被験物質の合成、反復投与後の病理組織学的検査などに費やされる資源と時間の削減によって、ヒトの安全性を損なうことなく、新薬の開発はおおいに加速されるであろう。

米国における「スクリーニング Phase I 試験」⁴⁾の認可にその端を発する。しかしスクリーニング Phase I 試験は、むしろ英国などの欧州諸国のほうが早くから自由に実施されていた。その理由は、たとえば英国では、2003 年までは行政が Phase I 試験に関与せず、倫理委員会 (EC) の審議だけで Phase I 試験が実施可能であったからである。その結果、米国の Phase I 試験は、臨床試験が早く開始できる英国、オランダ等の欧州各国に大量に流出していた。米国 FDA は、流出していた Phase I 試験を米国に呼び戻し、新薬開発を活性化する目的で、1993 年から 1996 年にかけて以下のような規制緩和を行った：

- ① 妊娠可能な女性の早期臨床試験への組み入れの推奨 (1993)
- ② Phase I 試験の IND のためのガイダンスの改訂 (1995)
- ③ スクリーニング Phase I 試験を認める FDA 論文の発表 (1996)
- ④ スクリーニング Phase I 試験の認可 (1996)

① は FDA が 1977 年に定めた「医薬品臨床試験一般ガイドライン」によって、妊娠可能な女性を初期の

臨床試験から除外していた政策を見直し、1993 年に新ガイドライン⁷⁾および FDA 論文⁸⁾を発表して、妊娠可能な女性を初期の臨床試験に積極的に参入させるよう勧告した規制緩和である。

② は FDA が 1995 年に「Phase I 試験の IND ガイダンス」⁹⁾を改訂し、IND 時に毒性試験の要約および全データを提出すれば、最終報告書の提出を猶予する政策を導入して、臨床試験の開始を最大 5 カ月間早めることを可能にした規制緩和である。

③ と ④ は、これらの規制緩和の一環として認可された新しいタイプの Phase I 試験である。

2) スクリーニング Phase I 試験の認可

FDA は 1996 年に、検査項目を拡張した単回投与毒性試験（以下、拡張型単回投与毒性試験）を実施すれば、単回投与の臨床試験の実施を認めるという内容の論文を発表した¹⁰⁾。この FDA 論文は、同じ雑誌に並んで発表された、米国 Pfizer 社の Monro and Mehta による、「単回投与毒性試験は新薬のヒトにおける単回投与の臨床試験の裏付けとなりうるか？」という問い掛けの論文¹¹⁾に対する回答という形式で書かれたも

ので、FDA の 14 人の科学者が連名で発表したものである。Monro and Mehta による問い掛け論文に述べられた考え方は、現行のマイクロドーズ臨床試験の実施に要求される非臨床安全性試験である「拡張型単回投与毒性試験」の裏付けとして、欧・米・日の規制当局に採用されているので、その内容をやや詳細に紹介する (Table 2)。

FDA の回答論文¹⁰⁾は、Monro らの主張をほとんどそのまま認め、FDA は、単回投与毒性試験ガイダンスを改訂してスクリーニング Phase I 試験の実施に必要な単回投与毒性試験の要件を記載することにより、世界で初めてスクリーニング Phase I 試験を認可した⁴⁾。

なお、Monro and Mehta の問いかけ論文の内容が、それまでの数十年間の FDA の政策を根底から覆す画期的内容であったにもかかわらず、FDA による回答論文の発表やガイダンスの改訂によるスクリーニング Phase I 試験の認可が即時に行われたのは、これが FDA 主導の規制緩和であったからであるが、事実経過は紙数の都合で省略する。詳細は文献¹²⁾に詳しい。

FDA 単回投与毒性試験ガイダンス⁴⁾には、スクリーニング Phase I 試験の実施要件として、単回投与毒性試験のなかでの用量-反応関係の評価、薬物動態試験の実施、投与の初期 (最大影響時) と終期 (通常 2 週間の回復期間後) に臨床病理および病理組織学的検査を実施することなどを義務づけている。これらの要件はその後、欧・米・日のマイクロドーズ臨床試験の実施要件として採用されている。

3) ICH-M3 ガイドラインに盛り込まれなかったスクリーニング Phase I 試験

米国は、1995 年から 1997 年にかけて、ICH-M3 ガイドラインを審議する EWG (専門家作業部会) の中で、このガイドラインにスクリーニング Phase I 試験を盛り込むことを主張した。

1995 年 11 月、横浜における第 3 回 ICH 大会の、「非臨床試験の実施時期のガイドラインに関するシンポジウム」において、筆者はこのガイドラインの EWG の Rapporteur (議長役) として、このトピックの進捗状況を報告した¹³⁾。このとき、Phase I 試験の定義には大きな地域差があり、FDA が公認している Phase I 試験には以下の 4 種類があること、およびそれらの内容を紹介した：

・FDA が認めている 4 種の Phase I 試験：

- ① Screening Phase I trials
- ② Clinical pharmacology studies

③ Phase I trials in healthy volunteers

④ Phase I trials in patients

国内で、「スクリーニング Phase I 試験」の概念が公の場で紹介されたのは、このときが最初であった。

スクリーニング Phase I 試験は ICH でその後も検討されたが、1997 年 7 月の ICH-4 大会 (ブラッセル) において最終化された ICH Topic M3 ガイドライン¹⁴⁾には、結局、スクリーニング Phase I 試験は記載されなかった。その理由は、この時点でスクリーニング Phase I 試験が規制当局によって認可されていたのは米国だけであり、3 極の足並みが揃わなかったからであった。結局、ICH-M3 ガイドラインにスクリーニング Phase I 試験が掲載されたのは、12 年後の 2009 年の改訂版⁶⁾ ICH-M3 (R2) であった。

3. FDA スクリーニング Phase I 試験の挫折とスクリーニング IND 制度

1996 年に FDA が認可した「スクリーニング Phase I 試験」は、その後間もなく運用が中断された。FDA の ICH 代表に運用中断の理由を直接確認したところ、当初 FDA は、スクリーニング Phase I 試験におけるヒトへの投与は単回かつ 1 用量に限ると想定していたが、この方式が開始されると、企業によっては用量増加を重ねたり、反復投与毒性試験の追加なしに反復投与の臨床試験を行う例が発生した。FDA は、この状況ではヒトの安全を保証できないと判断し、運用を中止させざるを得なかったことがわかった。ただし FDA は、スクリーニング Phase I 試験を禁止したわけではなく、FDA と製薬企業との協議による、ケースバイケースの実施は常に可能であった。

その後 FDA は 2001 年に「スクリーニング IND マニュアル」⁵⁾を公開し、2005 年末まで運用した。このマニュアルは、臨床用量までの投与や 3 日程度の連投も認めるフレキシブルなものであったが、基本的には FDA の担当者と製薬企業とが緊密に協議しながら実施する方式を取ったため、スクリーニング IND 制度に関しては、ガイダンスはついに発表されず、FDA 内部の業務マニュアル⁵⁾が作成されたのみであった。スクリーニング IND 制度は、2006 年 1 月に後述の Exploratory-IND 制度²⁾として発展的に解消された (5 項参照)。

4. EU の単回マイクロドーズ臨床試験

1) EU Position Paper 発表の歴史的経過

1993 年、EU は Position Paper¹⁾を発表して規制当局

として初めてマイクロドーズ臨床試験を認可した。その歴史的経過を以下に記す：

EU (EEC) 域内には、医薬品の認可に係る規制類に関して、加盟国間に大きな地域差が存在していた。そのため、1965 年の EEC 指令 (65/65/EEC) および 1975 年の EEC 指令 (75/318/EEC) によって、臨床試験の実施に関する規制類の地域差の調和の必要性が重ねて指摘された。臨床試験の実施に関する統一規制には各国間の利害がからむため、検討に時間がかかり、2001 年 5 月に、EU 域内の臨床試験の実施に関する各国間の差異を調和する目的で統一指令 (Directive 2001/20/EC) が発表された。この指令により、3 年後の 2004 年 5 月から、それまで規制の対象外であった英国における健康人を対象とした Phase I 試験にも規制当局の審査が義務づけられた。また、この指令により、1997 年頃から英国で実施されていたマイクロドーズ臨床試験も規制の対象となった。そこで EU は、2003 年にマイクロドーズ臨床試験に関する Position Paper (政策方針書)¹⁾を発表して、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の共通基準を明確にするとともに、規制当局として初めてマイクロドーズ臨床試験を認可した。

2) EU のマイクロドーズ臨床試験の内容

EU のマイクロドーズ臨床試験の内容と、その実施に必要な非臨床安全性試験については、日本のマイクロドーズ臨床試験ガイダンスに記載された内容とほとんど同一である。紙数制限と分担外であることから省略するが、筆者による解説論文¹⁵⁾および成書¹⁶⁾に詳しい。

5. FDA の Exploratory-IND ガイダンスと米国型マイクロドーズ臨床試験

2006 年 1 月、FDA から Exploratory-IND ガイダンス²⁾が発表された。このガイダンスの発表には以下の 3 つの目的があった：

- ① その 3 年前に EU から発表されていたマイクロドーズ臨床試験に米国として対応すること。
- ② 2001 年からガイダンスがないまま運用されてきた FDA のスクリーニング IND 制度を、ガイダンス化して法的に裏付けること。
- ③ 早期探索的臨床試験の種類を拡大し、EU がまだ認めていない薬効用量までの投与や、反復投与、あるいは作用機序 (MOA) の解明のための早期探索的臨床試験にまで適用を拡大すること。

その結果、FDA の Exploratory-IND ガイダンスには、以下の 3 種の早期探索的臨床試験が含まれることになった：(1) マイクロドーズ臨床試験、(2) 薬理学的臨床至適用量決定のための初期臨床試験、および、(3) 作用機序 (MOA) 検討用の初期臨床試験、の 3 種である。

(1) の米国型のマイクロドーズ臨床試験も、実施には拡張型単回投与毒性試験が必要である。試験デザインは EU の場合とほとんど同様であるが、EU の単回投与毒性試験に比べいくつかの点で規制緩和が加えられている。投与経路は EU の 2 経路に対して臨床予定経路だけでなく、最小限の毒性の発現を確認するか、またはその代わりに、100 倍の安全域を確認すればよい (EU の場合の安全域は 1,000 倍)。また、遺伝毒性試験も安全性薬理試験も不要としている。

FDA の Exploratory-IND 試験の特色は、(2) の「薬理学的臨床至適用量決定のための初期臨床試験」にある。この試験の特色は薬効用量まで投与できにあり、通常であれば Phase II 試験段階以後でないと入手できないヒトの薬効情報を、本格的 Phase I 試験よりも前に入手して本格的臨床開発に進むかどうか (Go/No-Go) の決断を可能にするものである。この臨床試験の投与量が薬効量までということは、マイクロドーズ臨床試験よりも投与量が少なくとも 100 倍以上高いことを意味し、マイクロドーズ臨床試験とは全く異質な試験であることに注意すべきである。Exploratory-IND ガイダンスの内容は紙数の都合で省略するが、文献¹⁶⁾を参照されたい。

この (2) 型の早期探索的臨床試験は、ICH-M3 ガイドラインの改訂版⁶⁾において、早期探索的臨床試験の「アプローチ 5 試験」としてほとんどそのまま採用されている。

なお、上記 FDA の Exploratory-IND ガイダンスが発表された直後に、EU (EMA) は、米国に対抗するため、同様の早期探索的臨床試験ガイダンスを 1 年以内に発表する予定であるとの内容の Concept Paper¹⁷⁾を発表した (p. 3, Fig. 参照)。しかしその後 ICH-M3 の審議が進み、EU 独自のガイダンスを発出する意味がなくなったため、結局これが発表されることはなかった。

6. 日本のマイクロドーズ臨床試験

2008 年 6 月、厚生労働省から「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」³⁾が通知され、2003 年の EU、2006 年の米国に続き、日本でもマイクロド

Table 3 マイクロドーズ臨床試験の実施に必要な非臨床試験 [ICH-M3(R2)ガイドラインより]

臨 床		非臨床		
投与用量	初回および最高用量	薬理学	一般毒性試験 ^a	遺伝毒性 ^b /その他
<p>アプローチ 1:</p> <p>総投与量 100 μg 以下 (投与間隔の制限なし) 且つ 総投与量 NOAEL の 1/100 以下, および薬理学的活性量の 1/100 以下 (静脈内投与では mg/kg 換算, 経口投与では mg/m²換算する)</p>	最高用量と初回用量は同じで, 投与総量 100 μg 以下	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき.</p> <p>薬力学的に適切な動物種を用いて, 主な薬力学的反応 (作用機序および/あるいは薬効) の適切な評価を行い, 臨床投与量を設定すべき.</p>	<p>1 種 (通常げっ歯類) における拡張型単回投与毒性試験 (脚注 c, d 参照). 投与経路は予定臨床経路でトキシコキネティクスデータを含むか, あるいは静脈内投与. 最大投与量は, 臨床投与量の 1000 倍を用いることができる (静脈内投与は mg/kg, 経口投与は mg/m²ベースで).</p>	<p>遺伝毒性試験は推奨されないが, もし何らかの試験あるいは構造活性相関情報があれば臨床試験届け時に提出すること.</p> <p>高放射活性物質 (たとえば PET 用イメージング剤) の場合には, 適切な薬物動態および放射線曝露量の評価を提出すること.</p>
<p>アプローチ 2:</p> <p>総投与量 500 μg 以下, 投与は最大 5 回. 休薬期間 (実際の, もしくは予想される半減期の 6 倍もしくはそれ以上) を設ける 且つ 各用量 100 μg 以下 且つ 各用量 NOAEL の 1/100 未満, 薬理学的な作用量の 1/100 以下.</p>	1 日最高用量と初回投与量は同じとなるが, 100 μg 以下	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき.</p> <p>薬力学的に適切な動物種を用いて, 主な薬力学的反応 (作用機序および/あるいは薬効) の適切な評価を行い, 臨床投与量を設定すべき.</p>	<p>7 日間反復投与毒性試験を実施: 1 種の動物 (通常げっ歯類) を用い, 臨床予定投与経路でトキシコキネティクスデータを含むか, あるいは静脈内投与. 血液学, 血液生化学, 剖検, 病理組織学データが必要. 最大投与量は, 臨床投与量の 1000 倍を用いることができる (静脈内投与は mg/kg, 経口投与は mg/m²ベースで).</p>	<p>遺伝毒性試験は推奨されないが, もし何らかの試験あるいは構造活性相関情報があれば臨床試験届け時に提出すること.</p> <p>高放射活性物質 (たとえば PET 用イメージング剤) の場合には, 適切な薬物動態および放射線曝露量の評価を提出すること.</p>

- a. 一般毒性試験は, GLP 遵守で行うべきである.
- b. 遺伝毒性試験のデザインと投与量については, ICH Topic S2B 文書:「遺伝毒性試験毒性試験の標準的組み合わせ」を参照のこと.
- c. 通常, 拡張型単回投与毒性試験は, 単回投与後に血液学的検査, 血液生化学的検査, 剖検および病理組織学的検査 (最高用量で毒性が認められなければ最高用量と対照群だけでよい) を評価するようにデザインし, 2 週間後に, 遅延毒性および/あるいは回復性を評価する. げっ歯類の通常のデザインは, 各群について 1 群雌雄各 10 例を投与翌日に, 試験 14 日目には, 選択された群について 1 群雌雄各 5 例について評価する. 非げっ歯類の通常のデザインは, 全群の, 1 群雌雄各 3 例を投与翌日に, 試験 14 日目には, 評価する群の雌雄各 2 例について評価する.
- d. マイクロドーズ臨床試験を担保するためには, 単回投与後 14 日目に回復性/遅延毒性を評価すべきである. 投与量は必ずしも高用量でなくとも良いが, 臨床投与量の少なくとも 100 倍以上とすべきである.

ズ臨床試験の実施が可能となった. 実施に必要な非臨床試験として, 拡張型単回投与毒性試験が必要である点は EU および米国と同様である. ガイドラインの具体的内容は紙数制限と筆者の分担外のため省略する.

7. ICH-M3 ガイドライン改訂と, 5 種類の早期探索的臨床試験

2009 年 6 月, ICH-M3 ガイドラインが 12 年ぶりに改訂された (2009 年 11 月現在, 国内未通知). タイトルに「承認申請の実施のための」という文言が追加され, 5 種類の早期探索的臨床試験が盛り込まれた⁶⁾. そのうちの 2 種類はマイクロドーズ臨床試験である.

本改訂ガイドラインが記載した早期探索的臨床試験は, 第 I 相試験の初期に実施されることを意図しており, 限定的なヒトへの曝露を含み, 治療を目的とせず,

かつ臨床的忍容性を求めるものではない. 早期探索的臨床試験は, たとえば薬物動態, 薬力学, および PET リガンドの受容体への結合や置換, あるいは他の診断方法を含むその他のバイオマーカーなど, さまざまな指標を検討するために利用できる. これらの臨床試験の被験者としては, 限定された患者集団または健康人が含まれる. 患者集団が含まれる点は日本のマイクロドーズ臨床試験とは異なる.

5 つの異なる早期探索的臨床試験の例が, それぞれのアプローチごとに必要とされる非臨床試験項目を含め, ガイドライン本文に要約されており, 詳細がガイドラインの表 3 に記載されている.

この表 3 の「アプローチ 1」がマイクロドーズ臨床試験であり, 「アプローチ 2」が反復投与のマイクロドーズ臨床試験である. このガイドラインはまだ厚生

労働省から通知されていないため、この部分の筆者による翻訳を Table 3 に示す。なお、オリジナルの表 3 には他に「アプローチ 3」(準薬効量までの単回投与の早期探索的臨床試験)、アプローチ 4 と 5 (いずれも薬効量まで、最長 2 週間までの反復投与の早期探索的臨床試験)があるが、これらはマイクロドーズ臨床試験でないこと、および紙数の都合で他の著者に譲る。

なお、上記 ICH-M3 ガイドラインの改訂⁶⁾を受けて、日本の「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」³⁾は、改訂される予定である。

文 献

- 1) EU/EMA/CPMP : Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. The European Medicines Agency (EMA), Evaluation of Medicines for Human Use, CPMP/SWP/2599/02 London, January 23 (2003), and CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, London, June 23, (2004)
- 2) US FDA : Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies, US Department of Health and Human Services, FDA, CDER ; Jan. 12, (2006)
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス，薬食審査発第 0603001 号，平成 20 年 6 月 3 日 (2008)
- 4) US FDA : Single-dose acute toxicity testing for pharmaceuticals ; Revised Guidance ; Availability. Notice ; *Federal Register*. 1996 ; **61** : 43933-5.
- 5) US FDA : Screening INDs. Manual of Policies and Procedures (MAPP) 6030.4, Office of Review Management and Pharmaceutical Sciences, Center for Drug Evaluation and Research, FDA, 05/09/2001 (2001)
- 6) ICH Harmonized Tripartite Guideline : Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, M3, (R2). (2009)
- 7) US FDA : Guideline for the study and evaluation for gender differences in the clinical evaluation of drugs. *Fed Regist*. 1993 ; 39406-16. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Washington D. C. (1993)
- 8) Merkatz RB, Temple R, Subel S, Feiden K, Kessler DA. Women in clinical trials of new drugs. A change in Food and Drug Administration policy. The Working Group on Women in Clinical Trials. *N Eng J Med*. 1993 ; **329** : 292-6.
- 9) US FDA : Guidance for industry. Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products. Submitted by M. Lumpkin (CDDR) and K. Zoon (CBER), Food and Drug Administration, November (1995)
- 10) Choudary J, Contrera JF, DeFelice A, DeGeorge JJ, Farrelly JG, Fitzgerald G, et al. Response to Monro and Mehta proposal for use of single-dose toxicology studies to support single-dose studies of new drugs in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 ; **59** : 265-7.
- 11) Monro A, Mehta D. Are single-dose toxicology studies in animals adequate to support single doses of a new drug in humans? *Clin Pharmacol Ther*. 1996 ; **59** : 258-64.
- 12) 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.
- 13) Mayahara H. Rapporteur's report "Progress of the ICH guideline". Joint Safety/Efficacy Symposium "Timing of safety studies in relation to clinical trials". In "Proceedings of the Third International Conference on Harmonization, Yokohama 1995", P. F. D'Arcy and D. W. Harron (eds). The Queen's University Belfast, 1996 : 339-42.
- 14) 厚生労働省：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。医薬安全局審査管理課課長通知，医薬審第 1019 号，平成 10 年 11 月 13 日 (1998)
- 15) 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.
- 16) 馬屋原宏. EU 型マイクロドーズ臨床試験と米国探索的 IND : ハーモナイゼーションへの課題. 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. 杉山雄一, 栗原千絵子 (編著), じほう社, 2007 : 23-44.
- 17) EU : EMA/CPMP : Concept Paper on the development of a CHMP guidance on the non-clinical requirements to support early phase I clinical trials with pharmaceutical compounds. The European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/91850/2006, London, March 23 (2006)