

6. Juvenile animal testing in drug development — Is it useful? Paul Baldrick, Scientific and Regulatory Consulting, Covance Laboratories Ltd. England, UK
Regulatory Toxicology and Pharmacology 57(2010)291—299

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性
試験の実施手法及び医薬品開発加速のための臨床試験にお
ける初期投与量の算定基準等に関する研究
(H22-医薬-指定-034)

主任研究者
国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター
安全性生物試験研究センター長
西川 秋佳

研究の概要

医薬品開発は、候補物質を選定し、非臨床試験で有効性・安全性等を確認した後、臨床試験を実施しヒトにおける有効性・安全性を確認する。非臨床安全性試験については、ICHなどで試験ごとにガイドラインが整備され、適切な評価がなされている。一方、医薬品の多くが大人を対象として使用されることより、通常、試験に用いる動物の週齢は成獣動物が推奨されている。現状での小児適応医薬品についての安全性評価は成獣動物の成績と共に成人での臨床実績を加味して行われている。しかし、適応が小児に限定された医薬品や患者数が少なく、小児での臨床試験が困難なことより小児で必要な医薬品の適応が得られていないことが多い。それゆえ小児での安全性を適切に評価する手段として幼若動物を用いた安全性試験の必要性が求められることがある。現在、小児に使用出来る医薬品は成人と比べて種類が少なく、その安全性を担保できる手法も限られ、安全で有効な小児用医薬品の開発が求められるなか、幼若動物を用いた知見は重要で、その手法について統一的な基準としての幼若動物を用いた毒性試験ガイドライン整備が求められる。

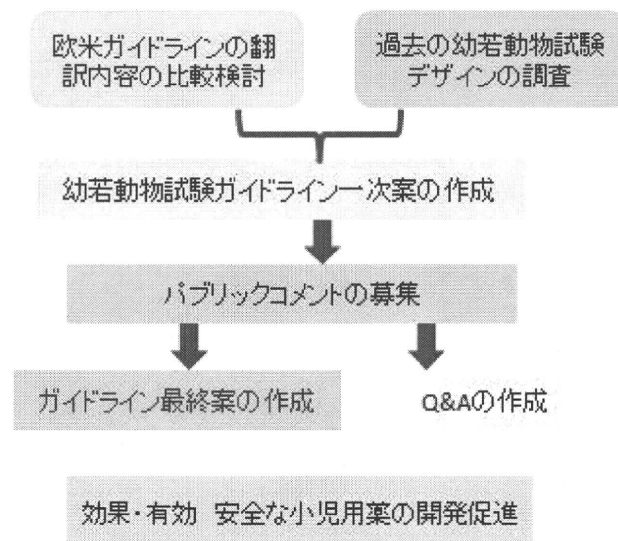
研究の概要(続き)

一方、我が国では欧米諸国に比べて医薬品の承認が遅い、いわゆるドラッグラグの問題が指摘されている。その背景は企業による臨床開発に時間がかかること、承認審査に時間がかかることが主要な要因とされている。また、動物試験結果に基づきヒトに初めて投与する臨床試験において、安全で適切な初期投与量を算定する基準となる指針も整備されていない。日本での医薬品開発を促進し、ドラッグラグ解消を目指すためには、早期に国内で臨床試験に着手し、POC試験を国内で行う環境を整えることが重要であり、そのためにも初期用量設定に関するガイドラインの整備が求められる。

いずれのガイドラインについても、研究の方法として、欧米における既存のガイドライン等を参考にし比較検討するとともに、過去に実施された幼若動物試験の実験デザインや結果について調査し、最新の情報を活用してガイドラインを作成することが必要で、学術論文等を網羅的に収集し解析する。それらを踏まえて、現在の科学水準を満たした実用的なガイドライン案の作成を目指す。本研究班の期間は本年度のみとなることから、ガイドライン案を作成することを最終目的とする。

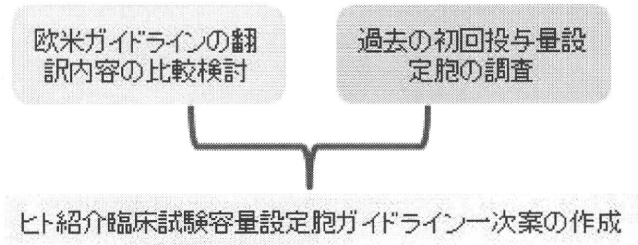
研究の概要の流れ図 1

目的1): 幼若動物毒性試験法ガイドラインの作成



研究の概要の流れ図 2

目的2) : ヒト初回臨床試験用量設定法ガイドラインの作成



効果・有効 安全な臨床試験の実施と医薬品開発の促進

第1回幼若動物試験法ガイドライン(GL)案検討会

日時:平成22年11月30日(火) 午後1時から3時

場所:国立医薬品食品衛生研究所・センター会議室(8号館1階)

議 事:

1. 班長挨拶(西川センター長)
2. 光岡情報分析官(厚労省)および大野オブザーバー(国立衛研副所長)挨拶
3. メンバー紹介
4. GL案作成に至る歴史的経緯および幼若動物試験の重要点と必要性について(下村委員・製薬協・第一三共) (参考資料 1~8)
5. 今後の検討会の予定
 - 1) GL案のたたき台作成 (資料 GL製薬協案)
資料概要説明(下村委員)
 - 2) 検討会今後の予定および次回日程調整(今年度2回を予定)
平成23年 GL案のたたき台の検討
平成23年 GL案の決定
6. その他

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性
試験の実施手法及び医薬品開発加速のための臨床試験にお
ける初期投与量の算定基準等に関する研究
(H22-医薬-指定-034)

第2回幼若動物試験法ガイドライン(GL)案検討会

研究代表者
国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター
安全性生物試験研究センター長
西川 秋佳

第2回幼若動物試験法ガイドライン(GL)案検討会

日時:平成23年2月2日(火) 午後2時から5時
場所:国立医薬品食品衛生研究所・センター会議室(8号館1階)

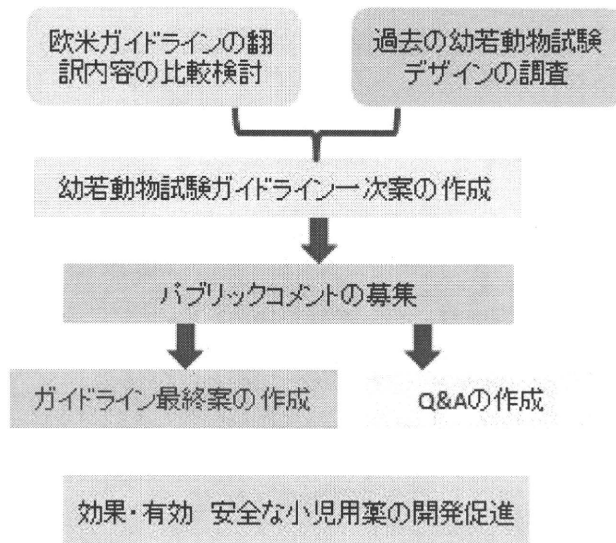
議 事:

1. 班長挨拶 (西川センター長)
2. 光岡情報分析官(厚労省)挨拶
3. 前回議事録の確認(資料1)
4. GL案の説明(下村委員・製薬協・第一三共) (資料 2)
5. GL案に関する委員からのコメント
6. 今後の予定 (西川センター長)
7. その他

H23年度 研究の概要 (予定)

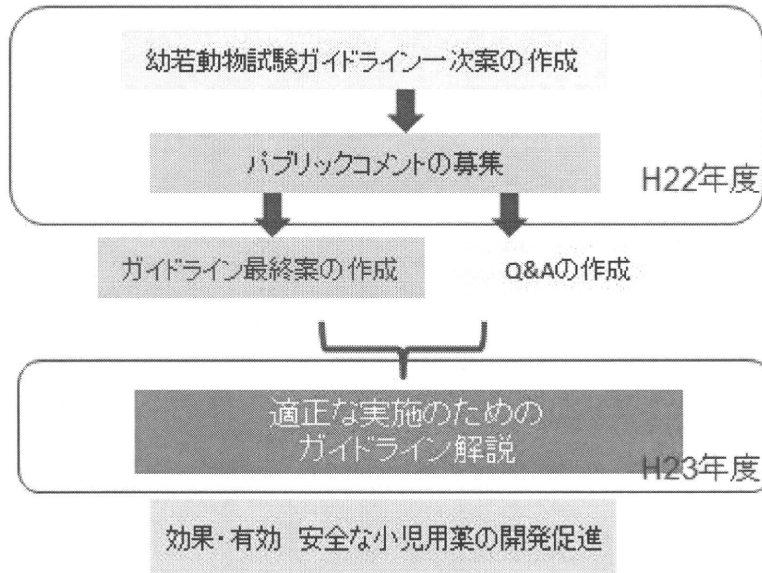
H22年度 研究の概要の流れ図 1

目的1): 幼若動物毒性試験法ガイドラインの作成



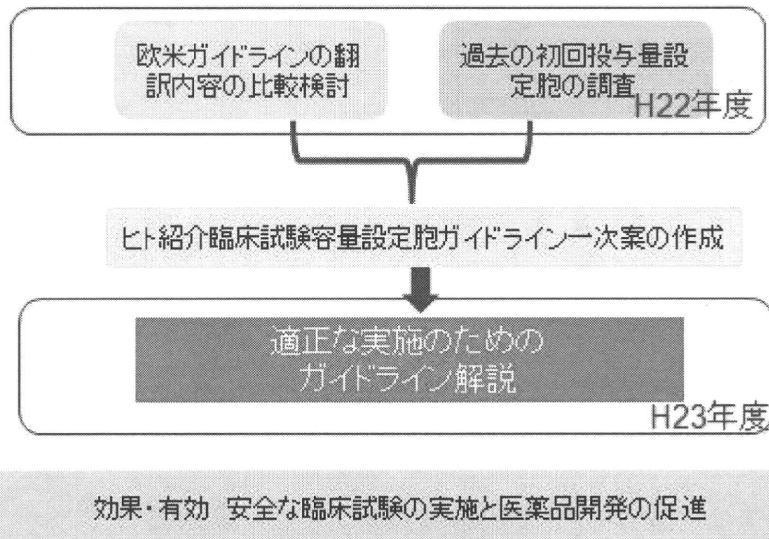
H23年度 研究の概要の流れ図(予定)1

目的1): 幼若動物毒性試験法ガイドライン解説の作成



H23年度 研究の概要の流れ図(予定) 2

目的2): ヒト初回臨床試験用量設定法ガイドライン解説の作成



幼若動物試験について

第一三共株式会社
安全性研究所
下村和裕

- ・ 小児用医薬品開発の動向
- ・ FDAガイダンス
- ・ ケーススタディー
- ・ 今後の方向性

オフラベル問題

添付文書に記載がない

- ・ 小児適用
- ・ 用法
- ・ 用量

小児における安全性・有効性データがない
医療費(保険非適用)・副作用救済

注意欠陥／多動性障害 (AD/HD)の薬物療法

第一選択薬:

メチルフェニデート(リタリン)

デキストロアンフェタミン[日本販売禁止]

ペモリン(ペタナミン)

第二選択薬:

非定型抗うつ薬

選択的セロトニン再吸収阻害薬

セロトニン・ノルアドレナリン再吸収阻害薬

(田巻義孝 障害児病理学概論Ⅱ)

メチルフェニデート

投与量: 0.3~0.5 mg/kg/day

薬効: 劇的であり、15~30分後に多動を抑制し、注意の集中をもたらし、衝動性をとり除く。対人関係も改善。

有効性: 約70%程度

副作用: 食欲不振、成長抑制、不眠、交感神経作用(動悸、頭痛、腹痛、吐き気)、チック

健康保険適用: ナルコレプシー、難病性うつ病、遷延性うつ病 (AD/HD?)

薬物乱用: 闇社会で売買(多幸感)

(田巻義孝 障害児病理学概論Ⅱ)

添付文書

リタリン錠「チバ」/
1%リタリン散「チバ」

中枢神経興奮剤

効能又は効果: ナルコレプシー、難治性うつ病、
遷延性うつ病

用法及び用量: 難治性うつ病、遷延性うつ病には、塩酸メチルフェニデートとして、通常成人1日20~30mgを2~3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

小児等への投与: 6歳未満の幼児には投与しないこと。小児に長期投与した場合、体重増加の抑制、成長遅延が報告されている。

その他の注意: 適応外疾患[注意欠陥多動性障害(ADHD)]に対する投与で、全身痙攣が報告されている。

添付文書

フルマリン 静注用0.5g/
フルマリン 静注用1g/
フルマリンキット 静注用1g

用法及び用量:

通常、成人にはフロモキシセフナトリウムとして1日1~2g(力価)を2回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

通常、小児には1日60~80mg(力価)/kgを3~4回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

通常、未熟児、新生児には1回20mg(力価)/kgを生後3日までは1日2~3回、4日以降は、1日3~4回静脈内注射又は点滴静注する。

小児は小型の大人ではない

組織・器官が未完成で、発達途上である

脳・神経、生殖器、骨格、呼吸器、免疫

薬物動態が異なる



吸収、分布、代謝、排泄

ステージ特異性がある

早産児、新生児、乳幼児、児童、青少年

0~1ヵ月 1ヵ月~2才 2~11才 12~16才

欧米における施策

-  1994年 小児添付文書ルール
- 1997年 FDA近代化法
- 1998年 小児規定
- 2002年 小児最良医薬品法
-  2007年 小児用医薬品に関する規制(PIP)

非臨床における動向

- | | | | |
|-----|------|---------|--------------|
| USA | 2003 | ガイダンス案 | 2000 ICH-E11 |
| | 2006 | 最終化 | |
| EU | 2005 | ガイドライン案 | |
| | 2008 | 最終化 | |
| 日本 | | ? | |
- (2007 幼若動物毒性試験について、製薬協)

・FDAガイダンス

FDAガイダンスの内容

- I. 緒言 II. 背景
- III. 幼若動物を用いた試験の必要性
 - A. プロファイルの相違 B. 有用性
- IV. 幼若動物を用いた医薬品評価
 - A. 適用範囲 B. 実施時期 C. 考慮すべき事項
- V. 幼若動物を用いた毒性試験の計画
 - A. 試験種 B. 動物 C. 曝露 D. 検査項目・時期
- VI. リスクマネジメントにおける幼若動物データの適用
 - A. 臨床試験 B. 承認申請
- VII. 発達期間中のヒトと動物の比較

ケースバイケース

II. 若齢動物試験の重要性

小児と大人における安全性の相違

アセトアミノフェン：小児では硫酸抱合活性
が高いため低毒性

バルプロ酸：小児では致命的肝毒性

クロラムフェニコール：新生児では半減期が
長く曝露時間が延長し死亡率上昇

吸入ステロイド：小児の成長率低下

アスピリン：ライ症候群

ラモトリジン：スティーブジョンソン症候群

III. 若齢動物における医薬品の評価

毒性試験の展望

成長と発達への影響に重点をおく

試験は原薬で実施(剤型に注意)

薬物が使用される小児集団を考慮

若齢動物試験の実施時期

実施時期ガイドラインに従う

長期試験

短期試験

臨床試験データが不十分な場合

Ⅲ. 若齢動物における医薬品の評価

試験デザインへの考慮点

小児に使用する可能性がある薬物か
ヒトと動物の成長・発達時期をあわせる
組織・器官は成熟・未成熟で異なる

問題点

薬物が投与される集団
既存データの利用
臨床での使用期間
曝露の時期
試験モデルの選択

Ⅳ. 若齢動物毒性試験のデザイン

試験の種類

投与開始時の齢
発達終了までをカバー
曝露保証
成熟動物との比較

動物

動物種: ラット1種(イヌ)
齢: 対象集団に同期化
性別・例数: 雌雄、十分な数

IV. 若齢動物毒性試験のデザイン

投与

経路

頻度・期間

用量

観察

骨格、腎、肺、神経系、免疫系、生殖器系

成長、体重、一般状態、臓器重量、剖検、
組織検査

反射、知覚、運動、反応性、学習・記憶

TK、回復性

V. 非臨床データのヒトへの外挿

臨床試験開始時に考慮すべき点

小児で発現が予想される副作用

臨床ではモニターできない副作用

倫理的に許容できない副作用

非可逆的な副作用

承認時に考慮すべき点

市販後調査

添付文書

小児適用の妥当性

ヒトと動物の器官発達比較

神経系

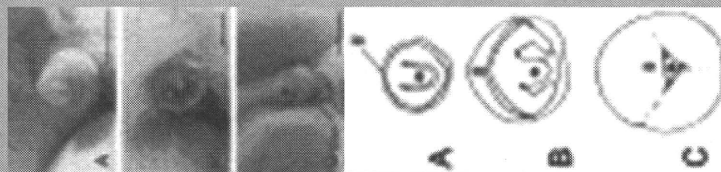
	ヒト(年)	ラット(日)
グルタミンレセプター	2~16減少	28以降減少
モノアミン系	2~4 レセプター密度最大	21~30 成獣レベル
小脳外胚層遺残	0.6~2	0~21
髄鞘形成終了	2	25~30

ヒトと動物の器官発達比較

生殖器系

	ヒト	アカゲザル	マウス	イヌ	ラット
性成熟	12Y	5Y	45D	315D	100D

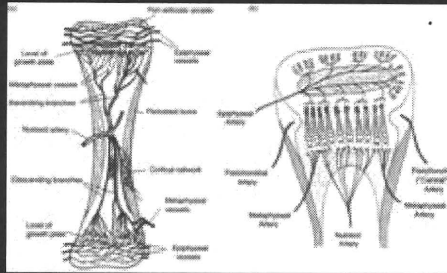
ラットペニスの週齢に伴う形態変化



ヒトと動物の器官発達比較

骨格

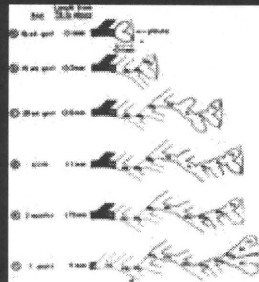
	ヒト	イヌ	ラット	カニクイザル
骨端板の閉鎖	12-25	0.6-0.9	生涯	5.5-6.5



ヒトと動物の器官発達比較

肺

	ヒト	ラット	マウス
肺胞形成			
開始	出生前	1-4D	1-2D
完了	730D	28D	28D



ヒトと動物の器官発達比較

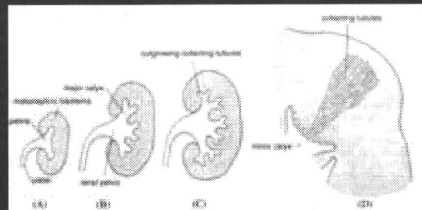
免疫系

	ヒト	マウス (日)
B-cell発達	出生前	出生前
T-cell発達	出生前	出生前
NK-cell発達	出生前	21
T依存抗体反応	0	14
T非依存抗体反応	45-90	0
成体レベルIgG	1,825	42-56

ヒトと動物の器官発達比較

腎

	ヒト	ラット (日)
腎系球体発生	出生前	8-14
成体レベル 糸球体ろ過量	45-180	15-21



ヒトと動物の器官発達比較 薬物代謝酵素

	ヒト(年)	ラット(日)	ウサギ(日)
CYP1A2	0.5	7-100	21-60
CYP2C8	<1	NA	NA
CYP2C9	<0.5	NA	NA
CYP2D6	0-3	NA	NA
CYP2E1	0-1	4-17	14-35
CYP3A4	0-2	NA	NA

ガイドラインの相違(試験の必要性)

不要

- ・ 成人・小児で感受性に差がない(FDA GD)
- ・ 臨床で副作用がない(FDA GD)
- ・ 類薬から危険性が特定される(FDA GD)
- ・ 標準の非臨床・成人データが利用できる(EMEA GL)

必要

- ・ (非)臨床データが不十分(FDA GD)
- ・ 非臨床試験で発達器官に毒性(EMEA GL)
- ・ 小児の成長や発達に影響の可能性あり(EMEA GL)