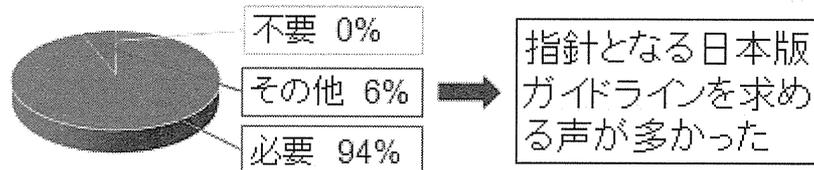


本ガイドライン作成の背景

幼若動物試験ガイドラインの必要性



『必要』と回答した会社のコメント
「幼若動物試験の要否や試験デザインについて具体的な記載のあるガイドラインであれば必要」
「試験の標準化のためにあつたほうがよい」
一方で、試験はケースバイケースで実施すべきとの声も……

Keiji NAKANO P&M

本ガイドライン作成の背景

これらを踏まえ、製薬協のガイドライン案(修正案)をもとに、本ガイドライン案を検討した

Keiji NAKANO P&M



本ガイドラインについて

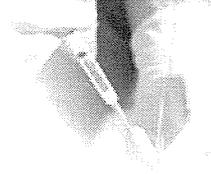


本ガイドラインについて

【本ガイドラインの項目】

1. 緒言
2. 試験の必要性の検討
3. 試験計画
4. 試験実施時期
5. 試験結果の利用

本ガイドラインについて

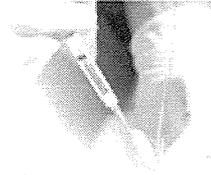


【本ガイドラインの項目】

1. 諸言
2. 試験の必要性の検討
3. 試験計画 ← ICH-M3で言及されていない
4. 試験実施時期
5. 試験結果の利用

Kazuyuki NAKANO Ph.D.

本ガイドラインについて



【計画の際の注意事項】

- ・ 発達過程にある器官・機能を例示
「神経系、生殖器系、骨格系、呼吸器系、免疫系、泌尿器系、循環器系、代謝系など」
- ・ 投与期間についての言及
「動物での投与期間は臨床における曝露期間の絶対日数をそのまま適用するのではなく、.....動物において対応する器官・機能の発達期間を考慮して設定する必要がある」

Kazuyuki NAKANO Ph.D.

本ガイドラインについて

【計画の際の注意事項】

- ・ 評価時期について
「器官発達終了後に認められる可能性があることから、想定される毒性の種類によっては器官発達終了後の評価も有用である」

Longi NAKANO PAD

本ガイドラインについて

【試験の種類】

- ・ 「スクリーニング試験(広範な毒性)」と「標的毒性試験(特定の器官・機能への影響)」を明記

【動物(種、性別、数、群分け)】

- ・ 非げっ歯類にも言及
- ・ 群分けに関する注意事項について
「遺伝的因子が特定の群に偏らないように配慮することが望ましい」

Longi NAKANO PAD

本ガイドラインについて

【投与】

- ・ 用量について
「高用量は幼若動物で毒性徴候がみられる用量もしくは成熟動物で毒性がみられている用量が推奨」「成熟動物との比較が曝露量も含め容易に行えるよう考慮して投与量を設定することも推奨される」

Kazuyuki NAKANO P.D.

本ガイドラインについて

【投与】

- ・ 投与期間について
スクリーニング試験
「成熟動物による毒性試験の投与開始時期まで」

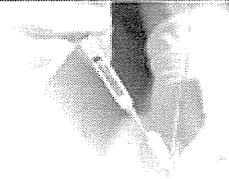
標的毒性試験
「ヒトにおける標的器官および機能の発達時期に相当する使用動物の当該器官の発達期間」

Kazuyuki NAKANO P.D.

本ガイドラインについて

【検査(項目、時期、回復性)】

- ・ 検査項目が「スクリーニング試験」と「標的毒性試験で異なる」
「標的毒性試験では……標的毒性に特化した検査項目が選ばれるべき」
- ・ 検査時期及び回復性について言及

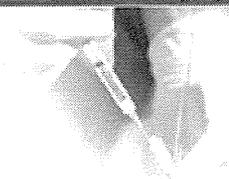


Kenji NAKANO Ph.D.

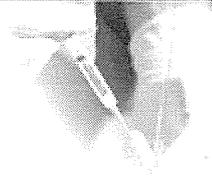
本ガイドラインについて

【トキシコキネティクス】

- ・ 実施を求める記載
「幼若動物を用いた試験においてトキシコキネティクスは実施すべきである」



Kenji NAKANO Ph.D.



まとめ及び今後のスケジュール

Kenji NAKANO Ph.D.



まとめ

- ・ 本ガイドラインでは、試験デザインも含めて、幼若動物を用いた試験に関する概略を記載した
- ・ 試験デザインに関しては、実験技術レベルも考慮し、現実的にはケースバイケースの対応になるものと思われる
- ・ なお、本ガイドラインはICH-M3ガイダンスを超えるものではない

Kenji NAKANO Ph.D.

今後のスケジュール



- ・ 現在はパブリックコメントを精査中
(7/1受付終了)
- ・ 本検討会では、今後試験の具体例などにも言及したQ&A(案)を作成する予定である
- ・ (その他) ICH-M3ガイダンスのQ&Aにおいて、「小児における臨床試験」に関連する内容についても言及される予定

Kenji NAKANO P.D.

今後のスケジュール



- ・ 現在はパブリックコメントを精査中
(7/1受付終了)
- ・ 本検討会では、今後試験の具体例などにも言及したQ&A(案)を作成する予定である
- ・ (その他) ICH-M3ガイダンスのQ&Aにおいて、「小児における臨床試験」に関連する内容についても言及される予定

Kenji NAKANO P.D.

Ⅲ. 分担研究者報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
分担研究報告書

ヒト初回投与試験についての研究総括に関する研究

研究分担者	小林 真一	昭和大学 教授)
研究協力者	熊谷 雄治	北里大学 准教授
	山添 康	東北大学大学院 教授
	渡邊 裕司	浜松医科大学 教授
	大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所
	川崎 ナナ	国立医薬品食品衛生研究所
	関野 祐子	国立医薬品食品衛生研究所
	中澤 憲一	国立医薬品食品衛生研究所
	平林 容子	国立医薬品食品衛生研究所
	三枝 由紀恵	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	柗 寿珠	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	伊藤 眞紀	日本製薬工業協会 臨床評価部会
	辻出 清和	日本製薬工業協会 臨床評価部会
	船木 朋雄	日本製薬工業協会 臨床評価部会
	竹藤 順子	中外製薬株式会社富士御殿場研究所
	張本 敏江	昭和大学 助教

研究要旨 我が国の医薬品開発を促進するために特に「医薬品開発におけるヒト初回投与 (FIH: First in Human) 試験の安全性を確保するためのガイドンス」(以下、本ガイドンス) およびそのQ&Aを作成、また両者の英訳も作成した。

A. 研究目的

ヒト初回投与試験を安全に実施するためのガイドンス(案)を作成し、わが国で早期探索的治験が遅延無く、安全に実施できることを目的とした。

B. 研究方法

平成 22 年度に引き続き平成 23 年 9 月 13 日、11 月 1 日、12 月 7 日に上記研究協力者による全体会議を 3 回開催、またこの

間、8 月 18 日、9 月 28 日、10 月 17 日、12 月 5 日に国立医薬品食品衛生研究所、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会の各団体からの協力者数名を含め検討会(作業部会)を4回開催した。本年度のはじめに示されたガイドンス(案)について7月までパブリックコメントを求め、これらのコメントをもとに上記、検討会(作業部会)でガイドンス本文またQ&Aを検討し、全体会議でさらに検討しガイドンスを作成した。また、これ

らのガイダンスを作成した後、本ガイダンス、Q&Aの英訳文を作成した。最終的には本ガイダンス、本ガイダンス英訳、Q&A、Q&A英訳を作成した。

C. 研究結果

上記の研究方法に従い、本ガイダンスの本文・内容についてパブリックコメントを踏まえて、各検討会で訂正すべきところは訂正しドラフトを作成、またQ&Aにて回答した方が適切な事項についてはQ&AにまわしてQ&Aのドラフトを作成し、全体会議でさらに検討してガイダンス本文またQ&Aを作成した。その後、本ガイドラインの英訳文またQ&Aの英訳文を作成したが、両者の英訳文ドラフトが出来た後に研究協力者のそれぞれの専門分野について確認してもらい、英訳文が適切かどうかの承諾を全研究協力者より得た。これらの検討の結果、別紙のごとく、本ガイドラインと英訳文、Q&Aと英訳文が完成した。本ガイダンスでは序論のなかで、「ヒト初回投与試験」の定義を明確にし、「臨床試験の一般指針でいう、いわゆる第 I 相試験のうち世界で初めて我が国で行われる新有効成分に関わる試験」とした。また対象とする範囲では「新規の化学薬品及び生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)」を適用とすることとした。ガイダンス主文では①リスク要因、②被験薬の品質、③非臨床試験、④臨床試験、⑤参考文献に分けそれぞれ分かりやすく記載した。特に本ガイダンスにおいて初回投与量の設定はヒト初回投与試験において最も重要な事項であるため、既存の無毒性量(NOEL: No Observed Adverse Effect Level)に加え、より少量の推定最小薬理作

用量(MABEL: Minimal Anticipated Biological Effect Level)を記載し、さらにQ&Aにてその具体例をあげて分かりやすく説明を加えた。

D. 考察

本ガイダンスが第 I 相試験についてのものであることから、本来、研究的要素が大きく、詳細に各項目を規定することは困難であり、また被験薬の個々の特性により適正に対応すべきものであることから、序文において「本ガイダンスは既存資料(参考文献参照)と共に一般的な指針として読まれるべきであり、最新の知見に基づいて個々の疾患及び被験薬ごとにケース・バイ・ケースで対応されたい」とした。この点は本ガイダンスを参照する上において極めて重要な事項である。

E. 結論

わが国の第 I 相試験において被験者のリスクを出来るだけ低減し、ヒト初回投与試験を安全に実施するためにガイダンス、Q&Aおよびその両者の英訳文を作成した。

F. 健康危惧情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

○小林真一: 我が国における早期探索的試験の重要性; 治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス(案)、2011年、第18回HAB研究機構学術年

会

- 小林真一:幼若動物およびヒト初回投与量
ガイドラインについて;治験におけるヒト初回
投与試験のリスク低減に関するガイダンス(案)、
2011年、第38回日本トキシコロジー学会学術
年会
- 柗 寿珠:First in Human の臨床試験前に確
認すべき事;ヒト初回投与試験のガイドライン
について、2011年、第1回レギュラトリーサイ
エンス学会
- 小林真一:First in Human 試験の課題とガイ
ダンスについて、2011年、瀬戸内国際臨床薬
理カンファレンス

H.知的財産所有権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会ワークショップ 5 (東京 平成 23 年 7 月)

幼若動物試験およびヒト初回投与量ガイドラインについて

W5-2 治験におけるヒト初回投与試験のリスク低減に関するガイダンス

*小林 真一

1) 昭和大学 医学部薬理学臨床薬理部門

Abstract: 平成 22 年度厚労科研費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) において「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方法及び医薬品の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」に関する研究班 (班長: 西川秋佳氏: 国立医薬品食品衛生研究所) が開始され、その分担研究として小林真一 (聖マリアンナ医科大学) が研究分担責任者として標記の分担研究班を立ち上げた。本分担研究班は、臨床薬理学の専門家で First in Human: FIH の経験のある医師、非臨床試験に関わる研究者、製薬工業協会の委員、PMDA、また厚労省等の行政の人々も加えて毎月ガイダンス作成のために検討した。基本的には EMEA のガイドラインを基本としてわが国の現状と将来あるべき姿を勘案しながら規定文を検討した。ガイダンスの概説としては本ガイダンスが医薬品開発の非臨床から初期臨床試験への移行を支援し、新規開発医薬品のリスク要因を特定、さらに品質確保、非臨床の進め方、FIH におけるヒトへの初回投与量の設定、それに続く用量漸増法等を適正に実施し、臨床試験実施に関するリスクの低減について指針を提示するとなっている。これらについての検討されたガイダンスについてワークショップにて概説する

Key word: ヒト初回投与試験, ガイダンス



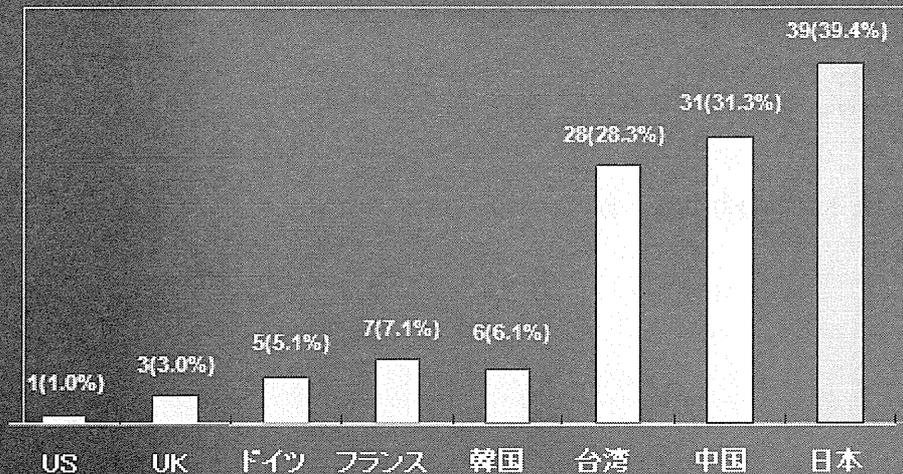
First in Human試験の課題

医薬品開発における ヒト初回投与試験の安全性を 確保するためのガイダンス(案)

昭和大学医学部臨床薬理学教授
同・臨床薬理研究センター長
小林 真一



世界売り上げ99医薬品の 各国の未承認数



Source: the graph is compiled based on the Pharmaprojects data(2004.9)



世界初上市から当該国での 上市までの平均月数

	平均月数	国名
1	16.8	米国
2	17.1	イギリス
3	17.9	スイス
4	19.4	スウェーデン
5	20.7	ドイツ
6	22.2	オランダ
7	23.8	カナダ
8	24.2	フィンランド
9	25.2	デンマーク
10	25.5	アイルランド
17	30.5	フランス
38	47.2*	日本

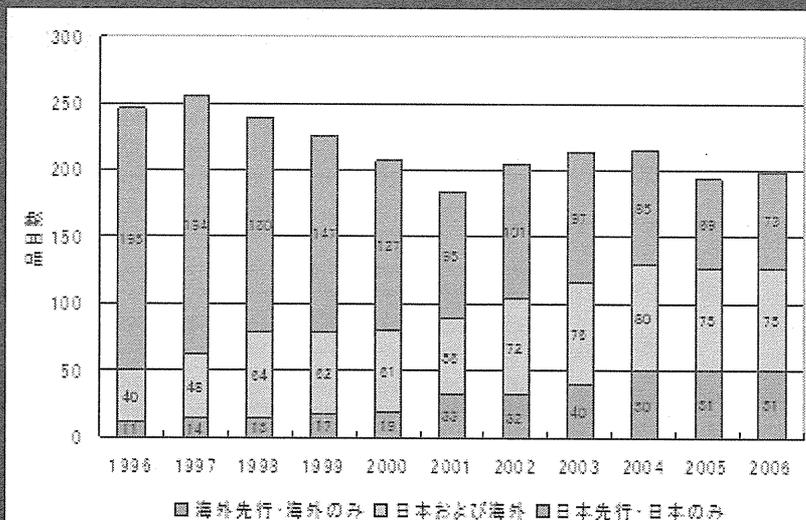
我が国の
ドラッグラグ
の現状

* 日本は米国より
さらに2.5年
承認が遅れる

出所: IMS Lifecycle



日本企業の開発戦略



注: 日本企業から世界初上市の薬品について、グローバルに上市された薬品を「海外先行・海外のみ」、日本と海外で同時に上市された薬品を「日本および海外」、日本国内で上市された薬品を「日本先行・日本のみ」として分類している。海外で上市された薬品は、日本国内でも上市されているものと見られる。

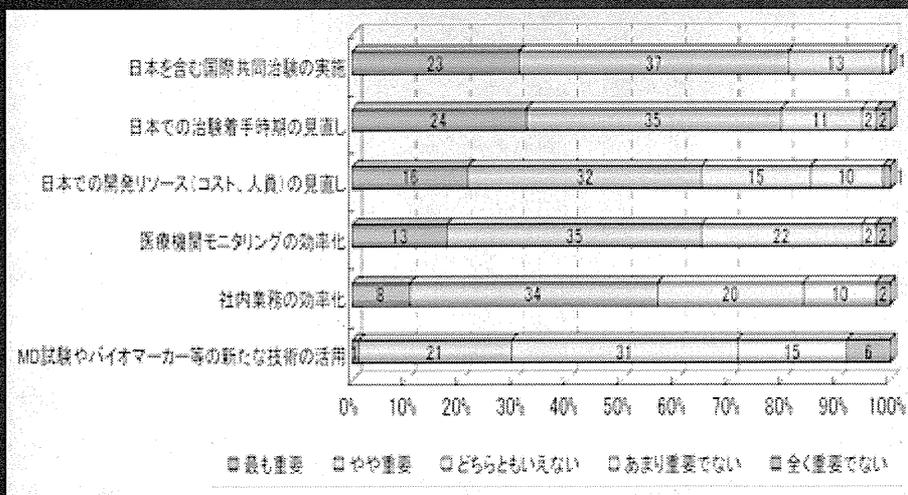
出典: 医薬産業政策研究所「製薬産業の将来像 - 2015年に向けた産業の使命と課題 - (2007年5月)」

現在日本で進行中のグローバル試験

- ◆ 治験届数: 524 (2008年現在)
- ◆ 82のグローバル試験を25の製薬会社が実施
 - 6内資系会社: 13プロトコール
 - 19外資系会社: 69プロトコール
- ◆ 開発のフェーズ
 - フェーズ I: 2, フェーズ II: 22, フェーズ III: 58
- ◆ 対象疾患
 - 癌: 33, 循環器疾患: 17, 呼吸器系疾患: 5,
 - 中枢系疾患: 3

第6回DIA日本学会 岸田勝一氏登壇資料より改定

製薬企業が取り組むべき課題の重要度



出典: 医薬産業政策研究所リサーチレポートNo.40



ドラッグ・ラグの要因と課題 (製薬企業のアンケート)

要因)

我が国で開発中の医薬品の約9割が外国オリジンである
→欧米で開発着手先行→我が国への導入の遅れ

対策)

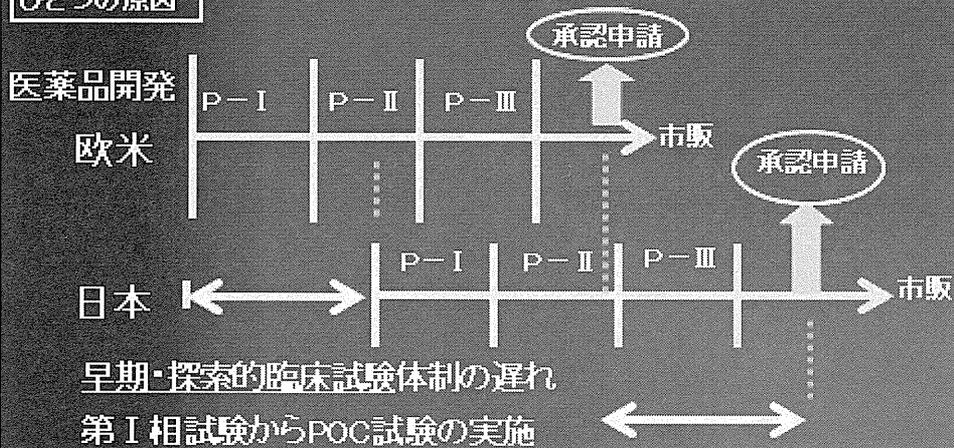
- ・製薬企業: 我が国での開発着手(導入)を早める
- ・医療機関: 治験期間の短縮
医師のインセンティブを高める、
治験担当医師、CRCの教育・養成
- ・行政: 審査期間の短縮←相談体制の充実強化、
審査基準の明確化、審査進行管理の強化

石橋 慶太 (医薬産業政策研究所リサーチリーダー 40, 2008)

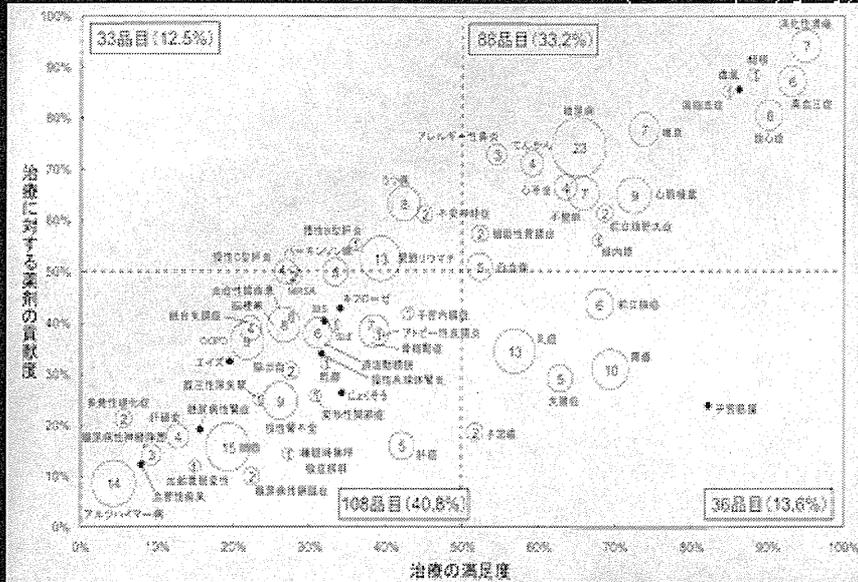


我が国の医薬品承認の遅れ ドラッグラグの原因

ひとつの原因



治療満足度(2005年)別にみた新薬の開発状況
(2010年6月時点)



我が国で早期・探索的臨床試験
実施のために



FIH試験 (First in Human Study)
のガイダンスを作成



治験対象医薬品ヒト初回投与試験の 安全性に関するガイダンス(案)

平成22年度厚生労働省科学研究費補助金研究事業

研究代表者:

西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所)

研究分担者、本ガイダンス作成検討班長:

小林真一(昭和大学医学部臨床薬理学)

現在、厚生労働省がパブリックコメントを求めている



ガイダンス作成検討班の再会



FIHガイダンス(案)の内容

- 1) 序論
- 2) 対象とする範囲
- 3) ガイダンス主文
 - ① リスク要因
 - ② 治験薬の品質確保
 - ③ 非臨床的側面
 - ④ 臨床試験
- 4) 参考資料(規定、ガイドライン)等



1) 序論 (治験依頼者・治験実施者に対して)

ガイダンス(案)

- 被験薬のリスク要因を予測
- 被験薬の品質の確保
- 適切な非臨床試験の実施
- FIH試験の適切な計画
- (被験者リスクを低減)FIH試験実施



2) 対象とする範囲

- ・ 新規化学合成医薬品
- ・ バイオテクノロジー応用医薬品

- ・ 一部適応: ワクチン
- ・ 除外: 遺伝子及び細胞治療用医薬品