

新医薬品の開発 (非臨床試験の項目と実施時期)

新医薬品開発 コンサル・オフィス
杉原 賢

令和 3年10月12日

ヒト初回投与試験に必要な非臨床試験項目 (1)

1. 被験薬の持つリスク要因の評価

1.1 被験薬の作用機序

- ・ 主薬理作用、副次的薬理作用の種類とその作用機序は明確か？
(被験薬の主薬理作用及び副次的薬理作用を理解するには、想定される作用機序に関する知見を検討すること。)

1.2 標的分子の特性

- ・ 標的分子の特性は明確にされているか？

1.3 非臨床試験における動物モデルの妥当性

- ・ 非臨床試験で用いる動物モデルは妥当か？

2. 被験薬の品質

2.1 構造その他の特性の解明

- ・ 被験薬の構造と物理的特性は明らかか？
- ・ 定量法は確立しているか？
- ・ 安定性、容器等への吸着はあるか？

ヒト初回投与試験に必要な非臨床試験項目 (2)

2.2 不純物の管理

- ・ 不純物の管理は十分か？
(不純物の混入が否定できない場合には、健康被害を生じない基準を明確にする必要がある。また、剤型に応じて、無菌試験、不溶性試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験等を実施し、ヒトに投与する薬物として適正な品質を確保する必要がある。)

2.3 非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性の確保

- ・ 非臨床試験で用いた被験薬の品質の一貫性は確保されているか？
(ヒトに用いる被験薬は、非臨床試験で用いたものと臨床試験で用いるもので、構造、特性、不純物のプロフィールが異なってはならない。)

3. 非臨床試験

3.1 動物モデルの妥当性

- ・ 動物モデルの選択理由は明確で妥当なものか？

ヒト初回投与試験に必要な非臨床試験項目 (3)

3.2 薬力学的試験

- ・薬力学的データは適切に示されているか？
- ・推定最小薬理作用量 (MABEL)が適切に示されているか？

MABEL: Minimum Anticipated Biological Effect Level

(薬理学的作用の用量／濃度相関は、主要な薬理作用及び活性本体を特定するために、十分な用量段階を検討すべきである。)

3.3 安全性薬理試験

- ・安全性薬理データは十分かつ問題ないものか？
(ヒトの試験前には、主要な生理的機能：例えば、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系に及ぼす影響を明確にする。)

3.4 薬物動態試験

- ・薬物動態データが適切に示されているか？
(薬物動態や血漿蛋白結合に関する試験、安全性試験で使用した動物の全身暴露データは、通常ヒト試験前に行われるべきである。)

ヒト初回投与試験に必要な非臨床試験項目 (4)

3.5 毒性

3.5.1 単回投与毒性試験

- ・いずれかの試験から急性毒性の情報が得られる場合には、別途単回投与試験を実施する事は推奨されていないが、過量投与時の影響を予測するため、臨床第III相試験開始前には実施しておく必要がある。

3.5.2 反復投与毒性試験

- ・原則として、臨床開発中は2種のほ乳動物（1種は非げっ歯類）で実施され、その試験の期間は、臨床試験の期間と同じか、あるいはそれを超えているべきである。

臨床試験の最長期間	反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間迄	2週間	2週間
2週間 ~ 6ヶ月	臨床試験と同じ	臨床試験と同じ
6ヶ月超	6ヶ月	6ヶ月

ヒト初回投与試験に必要な非臨床試験項目 (5)

3.5.2 反復投与毒性試験 (続き)

- ・ 製造販売承認の目的としては、臨床試験期間に応じて動物試験の投与試験が別途定められている。

臨床適用における 投与期間	反復投与毒性試験の投与期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間迄	1ヵ月	1ヵ月
2週間超 ~ 1ヵ月迄	3ヵ月	3ヵ月
1ヵ月超 ~ 3ヵ月迄	6ヵ月	6ヵ月
3ヵ月超	6ヵ月	9ヵ月

ヒト初回投与試験に必要な非臨床試験項目 (6)

3.5.3 生殖発生毒性試験

- 男性の場合、雄受胎能試験前に、反復投与試験で雄の生殖器の評価が実施されている場合には、臨床第Ⅲ総試験開始前迄に完了させればよい。
- 妊娠の可能性がない女性の場合、反復投与試験で雌の生殖器の評価がなされていれば、本試験を実施しなくともよい。
- 妊娠可能な女性の場合、生殖発生毒性試験を実施し、治験薬に固有なリスクを事前に明らかにするか、治験中に妊娠を回避する予防的な措置（受胎調整法、教育、情報提供）を取り、リスクを限定して臨床試験を実施する。

3.5.4 遺伝毒性試験

- 治験薬が反復投与の場合には、遺伝子突然変異試験、染色体損傷試験が実施されるべきである。

生殖発生毒性試験に関する追補

- 雌雄受胎能試験については、3極とも、他の試験で担保出来る場合、本試験は、臨床第Ⅲ相試験開始前に完了させておく。
- 胚／胎児発生への影響については、米国では妊娠回避予防措置が取られていれば、本試験は臨床第Ⅲ相試験開始前に実施。日本及びEUでは、特別な条件がある場合を除いて、妊娠可能な女性に投与される前に、完了させておく。
- 出生前及び出生後への影響については、3極とも、承認申請時に提出できればよい。

ヒト初回投与試験に必要な非臨床試験項目 (7)

3.5.5 がん原性試験

- ・臨床適応を考慮して、がん原性試験が推奨される場合には、承認申請迄に完了すべきである。

3.5.6 局所刺激試験

- ・一般毒性試験の一部として、予定臨床適用経路により評価する事が望ましい。尚、静脈内投与に対して、日本及びEUでは、静脈周囲への単回投与試験が推奨されている（米国では、通常推奨されてない）。

⇒ **国内で最初にヒトを対象とした試験を行うには、被験者の安全性が確保出来る事が説明できないといけない。**

尚、上記の試験項目、内容に関しては、下記の通知の一部を抜粋したもので、薬剤の特性、海外データの有無、類似薬の情報等により、求められる試験内容は異なってくることに留意する。

出典 薬食審査発 0219 第4号 平成22年2月19日 (ICH M3)
薬食審査発 0402 第1号 平成24年4月2日

非臨床安全性試験の実施タイミング

- 被験者の安全性を確保するため、適切な時期に適切な安全性試験を行う必要がある。
- 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス：ICH M3（R2）」に従って実施する。



薬食審査発 0219 第4号 平成22年2月19日 (ICH M3)

非臨床試験の項目と実施時期の纏め (1)

- 薬剤の特性、開発ステージ、海外データ等に応じて、臨床試験の各フェーズ（第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ相）の開始前迄に求められる非臨床試験の項目が推奨されている。
- ICHで、非臨床試験の内容、実施時期等について検討され、ほぼ合意が得られている（一部例外もある）。
- 動物実験の3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替え法）の原則に従うため、試験項目、実施時期には、治験薬の内容に応じて、考慮する必要がある。

非臨床試験の項目と実施時期の纏め (1)

- 核酸医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品の非安全性評価に関するガイドラインがある。
- その他の毒性試験として、光毒性試験、免疫毒性試験、幼若動物を用いる毒性試験、及び薬物乱用に関する非臨床試験は、個々の事例に応じて実施する。
- 各臨床試験の開始迄に得られた非臨床試験の成績は「治験薬概要書」に記載して、被験者の安全性を確保するために治験実施者に提供しなければならない。

Back-up