

トピックス

ガイドライン最新情報とトピックス(16)

レギュラトリーサイエンス研究所

秦 武久

トピックス

MHLW は2011年5月に「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)」を発出した ([http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511004801\[1\].pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511004801[1].pdf)).

本ドラフトは、ヒト初回投与試験を計画する際の非臨床試験及び臨床試験におけるリスク要因、作用機序、標的特性、動物モデルの妥当性、治験薬の品質確保、初回投与量の算出、治験実施計画書等について議論している。

今から5年前の2006年3月、英国で実施されたモノクロナール抗体、TGN1412のP1試験で、被験者8人のう

ち実薬投与を受けた6人に強烈な炎症作用による多臓器不全という重篤な副作用が発生した悲劇を記憶されている読者も多いであろう。

この事件を機に、欧州医薬品庁は下記のガイドラインを2007年7月に発出し、初めてのヒト試験におけるリスク及びその低減について議論した。

EMAのガイドライン：2007/7/26 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products (EMEA/CHMP/SWP/294648)

表1の両者の目次からも明らかのように、今回のドラフトはこの欧州ガイドラインを参考に約4年の遅れで作成されたものである。

話は少し変わるが、MHLWによる医薬品開発に関するガイドラインの整備は欧米と比較するとかなり遅れており、MHLWは欧米に追随している。このことは、欧米のガイドラインを知り、理解して日本での医薬品の研究開発を進めることは、将来の科学的規制動向を見据えた開発を示唆しているように思われる。

表1 日欧ガイドラインの目次

日本のガイドライン(案)	欧州のガイドライン
概説	EXECUTIVE SUMMARY
1. 序論	1. INTRODUCTION
2. 対象とする範囲	2. SCOPE
3. ガイダンス本文	3. LEGAL BASIS
3.1 リスク要因	4. MAIN GUIDELINE TEXT
3.2 治験薬の品質確保	4.1 FACTORS OF RISK
3.2.1 構造/物理的・化学的性質及び物質質量/力価の評価	4.2 QUALITY ASPECTS.
3.2.2 不純物の管理	4.3 NON-CLINICAL ASPECTS.
3.2.3 品質の一貫性の確保	4.3.1 Demonstration of relevance of the animal model
3.3 非臨床的側面	4.3.2 Pharmacodynamics
3.3.1 動物モデルの妥当性の確認	4.3.3 Pharmacokinetics
3.3.2 薬力学	4.3.4 Safety Pharmacology
3.3.3 薬物動態	4.3.5 Toxicology
3.3.5 毒性試験	4.3.6 Estimation of the first dose in human
3.3.6 ヒト初回投与量の算出	4.4 CLINICAL ASPECTS
3.4 臨床試験	4.4.1 General aspects
3.4.1 一般的な考え方	4.4.2 Protocol design.
3.4.2 治験実施計画書	4.4.2.1 Choice of subjects for first-in-human trials
3.4.2.1 ヒト初回投与試験における被験者の選択	4.4.2.2 Route and rate of administration
3.4.2.2 投与経路と静脈内投与速度	4.4.2.3 Estimation of the first dose in human
3.4.2.3 試験デザイン	4.4.2.4 Precautions to apply between doses within a cohort
3.4.2.4 増量基準	4.4.2.5 Precautions to apply between cohorts.
3.4.2.5 用量増加の計画法	4.4.2.6 Dose escalation scheme
3.4.2.6 中止する場合の基準ルール及び投与継続に関する決定	4.4.2.7 Stopping rules and decision making.
3.4.2.7 有害事象/副作用についてのモニタリングと連絡	4.4.2.8 Monitoring and communication of adverse events/reactions
3.4.3 臨床試験の実施場所及び人員	4.4.3 Investigator site facilities and personnel
	REFERENCES (SCIENTIFIC AND LEGAL)

ガイドライン最新情報(2011年4月～6月度)

下記のウェブサイトから見る事が出来ます。

ウェブサイト：<http://www.rsihata.com/>

ガイドライン最新情報：

<http://www.rsihata.com/updateguidance.php>

▼DRUGS(低分子医薬品)

MHLW(厚生労働省)

- 2011/4/28 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の運用に係る通知(案)に関する意見公募手続について、[http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511003902\[1\].pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511003902[1].pdf)：「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の改正点，12項目，検査機関，治験実施計画書，GCP 省令，開発業務受託機関，契約，監査証明書，治験責任医師等の改正等についてのドラフト(全147ページ)
- 2011/5/2 小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン(案)について、[http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511004401\[1\].pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511004401[1].pdf)：小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験に関するドラフトガイドラインで，試験の必要性，試験計画，試験実施時期，試験結果の活用について記載(全9ページ)
- 2011/4/20 医薬品リスク管理計画(RMP)ガイダンス(案)に関する意見募集の実施について、[http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511002802\[1\].pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511002802[1].pdf)：承認審査及び製造販売後に検討する主として安全性に関する追加的な試験・計画及びリスク最少化のための措置に関するドラフトガイドライン(全11ページ)
- 2011/5/11 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)」について、[http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511004801\[1\].pdf](http://www.rsihata.com/updateguidance/s49511004801[1].pdf)：ヒト初回投与試験を計画する際の実験及び臨床試験におけるリスク要因，作用機序，標的の特性，動物モデルの妥当性，治験薬の品質確保，初回投与量の算出，治験実施計画書等について議論(全16ページ)

USFDA(米国食品医薬品庁)

- 2011/4/12 Clinical/Antimicrobial Influenza: Developing Drugs for Treatment and/or Prophylaxis, Final Guidance, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM091219.pdf>：インフルエンザ予防薬及び治療薬の開発，非臨床試験，薬物動態試験，薬力学的試験，第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のデザイン，有効性評価エンドポイント，迅速承認等について記載(全33ページ)

▼GENERICs(後発医薬品)

USFDA(米国食品医薬品庁)

- 2011/5/11 Generic Drug Submission of Summary Bioequivalence Data for Abbreviated New Drug Applications Final Guidance, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM134846.pdf>：後発医薬品の開発で実施したすべてのBE試験の報告(同じ製剤処方，same product formulation)，BE試験の総括報告書の様式，製剤処方の類似性(速溶製剤，持続性製剤，半固形製剤)等について記載(全12ページ)

平成23年6月28日

有限会社 レギュラトリーサイエンス研究所

電話・ファックス番号：075-958-5300

ウェブサイト：<http://www.rsihata.com/>