

第 1 章

非臨床における安全性評価に関するガイドライン

はじめに

日本・米国・欧州連合(European Union ; EU)では、医薬品の製造販売申請には各行政機関による承認が必要であり、そのための独自の法制度を整備してきた。特に1960年代～1970年代にかけては、三極(日・米・EU)で種々の法令やガイドラインが整備され、医薬品の品質(Quality ; Q)、有効性(Efficacy ; E)及び安全性(Safety ; S)についての考え方や試験法が整った。しかし、医薬品の承認に必要な品質、有効性、安全性評価の基本な考え方については大差はなかったものの、製造販売承認のための詳細な事項については異なっていた。医薬品開発の国際化に伴い、各地域での要求事項や資料の体裁が異なることは、重複した動物試験の実施や資料作成の無駄を招き、医薬品開発にかかる時間とコストが膨大となっていた。有効な新薬を必要とする患者により安全により早く供給するために、医薬品開発にかかるコストと時間に対する懸念を回避し、各地域の医薬品承認審査に必要な試験と資料の標準化と合理化を目的として、1990年4月に日本・米国・EUの各医薬品規制当局と業界団体の6機関により日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ; ICH)が発足した。なお、ICH発足以来、現在までに50を超えるガイドラインが合意(調和)に至っている(医薬品医療機器総合機構 ; Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [PMDA]ホームページ¹⁾より改変)。

医薬品開発において考慮すべき最も重要な課題は、治験者の安全と人権を確保することである^{2,3)}。特に初めてヒトに投与する初回投与臨床試験(First in Human Clinical Trial ; FIH試験)では、ヒトでの情報が存在しないことから、安全性に関する非臨床試験はICHあるいは本邦で合意、公布されたガイドラインに準拠して実施する必要がある。また、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(Good Laboratory Practice ; GLP)⁴⁾に適合する試験施設で実施された非臨床安全性試験成績が最も信頼できる情報であり、医薬品の製造販売承認申請にはGLP適合試験成績の提出が必要であるが、臨床試験の開始にはGLP適合試験成績の提出は必ずしも求められていない。また、急性(単回投与)毒性試験では、製造販売承認申請にもGLP適合試験成績の提出を必ずしも求められていない。なお、動物試験を実施する場合は動物愛護・

注) 本内容は医薬品医療機器総合機構としての公式見解ではなく、著者個人の考えである。

第1章

福祉に関する3Rの原則(使用動物数の削減[Reduction], 動物の苦痛削減[Refinement]及び代替法による置き換え[Replacement])を遵守して, 無駄な実験や過剰な動物及びその他, 資源の不必要な使用を避けることが必要である。現在までに本邦で発布された医薬品の非臨床安全評価に関するガイドラインは, 以下の通りである

- ① 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請に関するガイドライン:「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の実施についてのガイダンスについて」(ICH M3(R2))⁵⁾
- ② がん原性試験に関するガイドライン:「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」(ICH S1C(R2))⁶⁾
- ③ 遺伝毒性に関するガイドライン:「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」(ICH S2(R1))⁷⁾
- ④ トキシコキネティクス(Toxicokinetics; TK)あるいは薬物動態(Pharmacokinetics; PK)に関するガイドライン:「トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンスについて」(ICH S3A)⁸⁾, 「反復投与組織分布試験ガイダンスについて」(ICH S3B)⁹⁾, 「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」¹⁰⁾及び「薬物相互作用の検討方法について」¹¹⁾
- ⑤ 一般毒性試験に関するガイドライン:「単回および反復投与試験ガイドラインの改正について」(ICH S4)¹²⁾及び「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改定について」(ICH S4A)¹³⁾
- ⑥ 生殖発生毒性試験に関するガイドライン:「医薬品の生殖発生毒性に係るガイドラインの改定について」(ICH S5A)¹⁴⁾及び「医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改定について」(ICH S5A)¹⁵⁾
- ⑦ バイオテクノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)の非臨床評価に関するガイドライン:「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」(ICH S6(R1))¹⁶⁾
- ⑧ 安全薬理試験に関するガイドライン:「安全性薬理試験ガイドラインについて」(ICH S7A)¹⁷⁾及び「ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価について」(ICH S7B)¹⁸⁾
- ⑨ 免疫毒性試験に関するガイドライン:「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて」(ICH S8)¹⁹⁾
- ⑩ 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン:「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」(ICH S9)²⁰⁾
- ⑪ 医薬品に含有される不純物の安全性確認に関するガイドライン:「新有効成分含有医薬

第 4 章

ヒト初回投与量設定方法

第1節 一般医薬品

(株)新日本科学 岩崎 一秀

はじめに

新規医薬品の開発は創薬段階から開発段階へ、非臨床試験から臨床試験へと進行していく(図1)。標準的な期間としては、製薬会社各社で期間を短くする種々の努力がなされているものの、創薬段階では2～3年、開発段階の非臨床試験では3～5年、臨床段階では3～7年が必要であるとされており、創薬段階から申請まで8～15年もの長い期間が必要となる。その間に、開発候補品の非臨床試験及び臨床試験を実施して有効性及び安全性を裏付けるデータを製造販

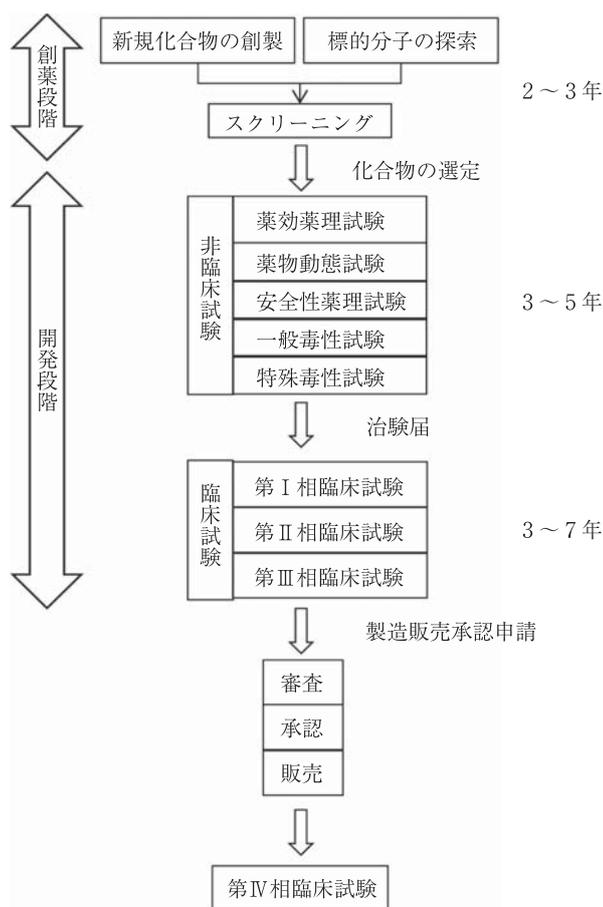


図1 新規医薬品開発プロセス

売承認申請のために取得する¹⁻³⁾。最終的には製造販売承認申請書を提出し、認可されて初めて新規医薬品(新薬)として販売される¹⁾。

新規医薬品の開発段階においては非臨床試験及び臨床試験が実施される。非臨床試験として、薬効薬理試験、薬物動態試験、安全性薬理試験、一般毒性試験及び特殊毒性試験が実施される(図1)。臨床試験は第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験及び第Ⅳ相臨床試験に分類され、第Ⅰ相臨床試験、第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験は製造販売承認申請の前に実施され、第Ⅳ相臨床試験は製造販売承認の後に実施される⁴⁾。

開発候補品をヒトに初めて投与する際に、初回投与量を非臨床試験の結果より設定する。初回投与量の設定はその後の臨床試験の進展に大きな影響を及ぼすので、新規医薬品を円滑に開発するための重要なファクターの一つである。ヒト初回投与量は非臨床試験の毒性データあるいは薬理データを用いて設定されるが、これまでは主として毒性データである無毒性量を基に設定されてきた⁵⁾。しかしながら、2006年に英国で実施された抗体医薬の開発候補品(TGN1412)の第Ⅰ相臨床試験において⁶⁾、毒性データから設定された初回投与量で重篤な副作用が惹起されたことより、最近では開発候補品の特性により初期投与量の設定に薬理データ(推定最小薬理作用量)を使用することも提唱されている¹⁻³⁾。

本節では一般医薬品である低分子化合物を対象としたヒト初回投与量の設定方法について解説した。

1. 新規医薬品開発における非臨床試験

医薬品として製造販売承認申請を実施して新薬として認可されるには、莫大な資料を当局に提出する必要がある。これらの資料は新規医薬品の薬効及び安全性を保証あるいは証明するために使用される。開発段階における非臨床試験として、薬効薬理試験、薬物動態試験、安全性薬理試験、一般毒性試験及び特殊毒性試験が実施される(図1)。

1.1 製造販売承認申請までに実施する非臨床試験

医薬品の製造販売承認申請には、開発候補品の薬効及び安全性を証明する非臨床試験及び臨床試験の資料が提出される。開発候補品が新薬として申請されるまでに、非臨床試験として薬理試験、トキシコキネティクス及び薬物動態試験、急性毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、免疫毒性試験、光安全性試験、薬物乱用に関する非臨床試験、及び配合剤のための非臨床試験が実施される¹⁾。これらの試験の内、急性毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試

第2節 バイオ医薬品

国立医薬品食品衛生研究所 多田 稔 石井 明子 川崎 ナナ

はじめに

1970年代に遺伝子組換え技術が実用化されて以降、組換えタンパク質の医薬品への応用が著しく進展し、現在までに数多くの組換えタンパク質医薬品(以下バイオ医薬品)が世界各国で承認されている。インスリンやエリスロポエチンに代表されるホルモン類、遺伝性疾患への酵素補充療法に用いられるリソソーム酵素類、免疫調整薬や抗腫瘍薬として有効な抗体医薬品等のこれらバイオ医薬品は、従来の化学薬品では治療困難であった疾患の治療に大きく貢献している。市場規模で見ても、2011年の世界の医薬品売上高上位25品目のうち7品目がバイオ医薬品であり、総売上額に占める割合も年々増加傾向にある¹⁾。また開発段階にあるバイオ医薬品の品目数も年々増加しており、抗体医薬品に限っても2009年の段階で140品目以上が臨床開発段階にあるとされ²⁾、今後もさらなる革新的技術を応用したバイオ医薬品の開発が進展するものと思われる。

一方で、バイオ医薬品は一般に化学薬品に比べて作用の種特異性が高いことから動物モデルでの有効性・安全性の評価が困難な場合があり、非臨床試験の結果から臨床応用に用いる投与量の設定を行うことが難しいケースが存在する等の課題も存在する。2006年に英国で実施された抗CD28抗体TGN1412の初回臨床試験において重篤な有害作用が生じて以降、欧州を中心に医薬品のヒト初回投与試験の実施に関する議論が進み、2007年7月には欧州医薬品庁(EMA)から「ヒト初回投与試験におけるリスクの特定及び低減の戦略に関するガイドライン」が発出された³⁾。このガイドラインでは被験薬のヒト初回投与量の設定に関して、リスク要因に応じて、これまで用いられてきた無毒性量No Observed Adverse Effect Level(NOEL)を根拠とした方法に加え、推定最小薬理作用量Minimal Anticipated Biological Effect Level(MABEL)を考慮した方法を用いることが推奨されている。我が国においても2012年4月に「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」が発出され、非臨床試験結果から予期できない有害作用が発現し得るリスクを考慮し、ヒト初回投与量の設定においてMABELを考慮することがあると述べられている⁴⁾。作用の種特異性の高い抗体医薬品はもとより、今後より開発が進展するであろう非天然型の改変タンパク質医薬品等においては、作用機序や標的の性質、動物モデルの妥当性に関して不確かさが高くリスクの増大が懸念されることから、これらバイオ医薬品のヒト初回投与試験においてはMABELを考慮に入れ

た、より慎重な投与量の設定が重要であると考えられる。

本稿ではバイオ医薬品のヒト初回投与試験に先立ち非臨床試験において考慮すべきリスク要因とMABELを中心としたバイオ医薬品の初回投与量設定について概説する。

1. バイオ医薬品のヒト初回投与試験におけるリスク要因

我が国で発出された「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ドランス」においては、EMAから発出されたガイドラインと同様に、『被験薬の重篤な有害作用発現の可能性を予測するには、リスク要因を特定する必要がある。1)作用機序、2)標的分子(作用部位)の特性、3)モデル動物の妥当性について十分な情報が欠如している場合、あるいはヒトへの安全性予測が困難な場合には、ヒト初回投与時におけるリスクが増大する。』との記載がある。次項よりバイオ医薬品のヒト初回投与試験におけるリスク要因をこれらの観点から考察する。

1.1 作用機序

医薬品のヒト初回投与にあたっては、被験薬の作用機序に関する十分な理解が必要である。特にバイオ医薬品の場合、被験薬自体やその代謝物による非特異的な毒性が問題となる化学薬品とは異なり、ヒトへの投与によって生じる有害作用は薬理作用の延長上にあることが多い。このため被験薬により発揮されうる薬理作用に関する知見の蓄積は重要である。インスリン、成長ホルモン、及びエリスロポエチン製剤のように生体内分子と同じアミノ酸配列を持つ組換えタンパク質が投与される場合には、生体内分子の生理的な濃度範囲とその作用をもとに、医薬品の用量反応を予測することができる場合が多く、ヒトへ投与する際の安全性予測は比較的容易であると考えられる。これに対し、生体内に相当する分子がないタンパク質を投与する場合は注意が必要である。例えば、抗体医薬品はそのタンパク質構造自体は生体内に存在するIgG骨格を有する一方で、生体内のタンパク質を標的とする自己抗体、すなわち本来は生体内に多量に存在し得ない分子であると考えられる。抗体医薬品の主な薬理作用の一つである抗原の中和作用に関しては、1.2項で述べる標的分子(抗原)の特性について十分に理解し、それらの抑制によって生じる薬理作用について非臨床試験を通じて可能な限り明らかにする必要があるといえよう。またアゴニスト活性を有する抗体医薬品についてはTGN1412のようにヒト生体内の対応能を超えた過剰な薬理作用が発揮される可能性もあり、ヒトへの投与にあたってはより一層の注意が必要である。抗体依存性細胞傷害活性(ADCC活性)を有する抗体医薬品の場合、抗原との結合に加え、抗体のFc領域を介したFc γ 受容体との結合及びそれに伴う免

第 7 章

POC 試験を意識した非臨床 PK/PD モデルの
予測・作成と有効性 / 安全性の確保

1. PK/PD を取り巻く背景

1.1 Modeling and simulation

医薬品の開発は前臨床試験から臨床試験、承認申請に至る過程で、莫大なコストと時間を要する。動物実験によって効果、安全性等が確認された医薬品候補化合物であっても、臨床試験で有効性が得られず開発中止となる場合が多く、それ以前の莫大な投資を回収することが不可能になり、コストばかりではなく時間に対しても大きな損失となる。既発売の医薬品の適応を拡大する場合も、有効性を検討するための臨床試験にかかるコストと時間が大部分を占めるため、臨床試験を失敗するとそれまでに得られた利益を使ってしまうことにもなりかねない。

1990年代の後半に入り、多くの製薬企業では医薬品開発の過程で臨床試験の後期において有効性の証明が得られず、半数以上の新薬・新効能候補品の開発が中止され、結果的に開発費用の増大を招き、効率の面から問題となった¹⁾。米国食品医薬品局(FDA)はこの事態を重大な問題と認識し、2004年3月に「Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Product」,いわゆるクリティカルパス・イニシアティブを提言した²⁾。この提言では過去10年間で製造販売承認された新医薬品数は減少しているものの、製薬会社の開発コストは急騰しており、医薬品開発が非効率化していることが明らかにされている(図1)。

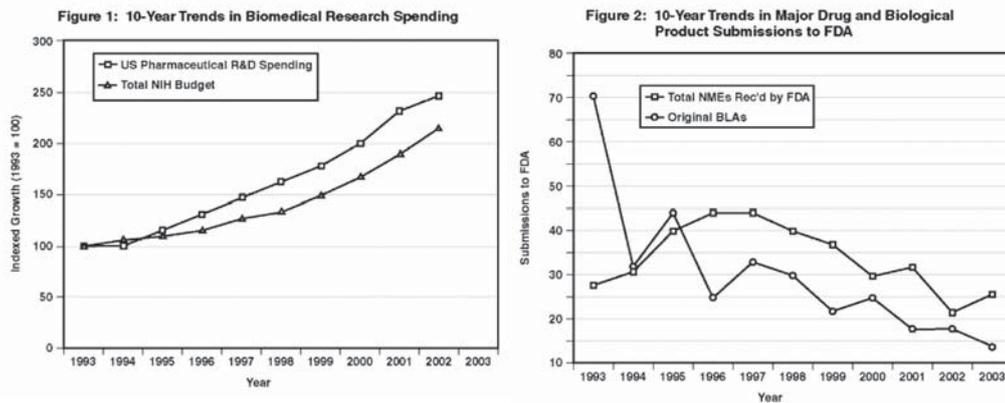


図1 1993年～2003年における開発コスト(左図)とFDAにおける申請数(右図)
開発コストは増加しているにもかかわらず、申請数は低下傾向にある

クリティカルパス・イニシアティブでは、臨床試験が失敗する要因として、医薬品の臨床開発過程は、急速に発展する基礎科学の知識や技術を利用できなくなっており、多くの場合、医薬候補品の評価に一般的な統計解析技法や経験に基づく臨床試験デザイン等従来型のツールやコンセプトを用いていることを指摘している。そこで、いくつかの新たな技術の導入が提唱されている。特にその中でもモデルに基づいた薬物開発は、外資系製薬企業において盛んに検討されており、その結果、一定の成果を挙げているといわれている。一方で、国内製薬企業からは成果を挙げているとの報告は限られている。

そこで本項では、今後の医薬品開発に重要な役割を演じると考えられる、モデルに基づいた薬物開発の技術について述べる。

1.2 非線形混合効果モデルによる modeling

モデルに基づいた薬物開発(modeling and simulation, M&S)の根幹を成す技術として pharmacokinetics/pharmacodynamics(PK/PD)が重要であり、そこには暴露量と薬効との関連性を見いだす必要がある。従来から行われてきた試験では、暴露量の指標として投与量がいわれており、薬効の個体間差は感受性の差として解釈されてきた。しかし、実際は投与量が同一であっても、個体間の血中濃度は食事、体重、性別等の内部要因により変動し、血中濃度レベルでは暴露量に個体間差が生まれている。この薬物の血中濃度の差が薬効発現の差となっている場合もあると考えられ、非臨床試験、臨床試験のいずれにおいても薬物の血中濃度が測定されているケースが多い。しかし、pharmacokineticsばかりが薬効発現の差になっているわけではなく、pharmacodynamicsが重要なのは言うまでもないことである。

Pharmacodynamicsの測定(観察)結果はpharmacokineticsで用いられる血中濃度と比較すると、一部の項目を除き一般的に測定点数は少なく、まばらである。理由としてpharmacokineticsは多くの薬剤で比較的短い時間で変動するのに対し、pharmacodynamicsは一部の現象を除き、比較的長い時間で変動することから、測定点数は少なく、その密度も希薄になる。更に、非臨床試験における腫瘍体積等は、一個体で一回しか測定できない場合もある。

従来の解析方法では、これらのpharmacodynamicsで採取されたデータから十分な数理的モデルを構築する方法が存在していなかった。したがって血圧のように一個体から複数回、簡便かつ頻回測定が可能なpharmacodynamicsマーカーを除き、多くのpharmacodynamicsマーカーはモデル化から置き去りにされていた。

しかし、Sheinerらにより開発された、非線形混合効果モデルによる母集団薬物動態解析プログラムNONMEMにより³⁻⁵⁾、観測点が少数であっても個体間の差を考慮に入れてモデルを構築し、モデルパラメータの平均値やパラメータの個体間変動を推定することのみなら

第 9 章

非臨床安全性データの信頼性確保と申請資料作成

はじめに

承認申請の際に添付すべき安全性に関する非臨床試験に係る資料は、医薬品GLP省令(以下、GLP省令)を適用した試験を基に作成される。当該資料はGLP省令に従って収集され、かつ、作成されなければならないと薬事法で定められているからである。このことはGLP省令の第1条で明確にうたわれている。一方で、アンメット・メディカル・ニーズを満たすために、バイオ医薬品を代表として、従来からの低分子医薬とは違う新しい医薬品開発が進んでいる。抗体医薬、核酸医薬、糖鎖改変タンパク質、ホルモン様作用を持つペプチド医薬、がんペプチドワクチンを含むがん免疫療法用の医薬、Antibody Drug Conjugates等、医薬品のデザインは複雑化している。既存の試験系や動物種による試験法ガイドライン通りのGLP適用試験では適切に安全性評価ができない場合が増えてくるであろうといわれている¹⁾。

本章では、第一に、ヒトの安全性に深く関わる非臨床安全性試験データの信頼性の確保を図るために定められているGLPの考え方について概説することとする。GLPの概要と適用範囲、GLP試験の実施プロセスにおける信頼性確保の留意点、業務を標準化することの意味合い、信頼性保証部門の活動、GLP適合性調査について述べる。第二に、非臨床安全性に係る申請資料作成における留意点について、承認審査におけるGLP非適用試験の扱い、申請者による外部委託試験の信頼性の確認、CTDモジュール2の信頼性確保、グローバル申請における信頼性に関する留意点、承認申請資料の適合性書面調査という観点から述べる。

1. GLPにおける信頼性確保の考え方

1.1 GLPの概要

GLPは、安全性に関する非臨床試験の実施の基準であり、試験データの信頼性を確保するために制定されている。GLPの国際標準に位置付けられているOECD-GLP原則では、「GLPとは、非臨床安全性試験の計画、実施、監視、記録、資料保管、報告が行われる際の、組織のプロセスと条件に関する品質システムである」(“Good Laboratory Practice(GLP) is a quality system concerned with the organizational process and the conditions under which non-clinical health and environmental safety studies are planned, performed, monitored, recorded, archived and reported.”)と定義している²⁾。GLPという品質システムでは、試験データの信頼性を確保する



図1 GLPの信頼性確保の考え方

ために、試験に関わる全ての要素・過程について、品質管理(Quality Control : QC)及び品質保証(Quality Assurance : QA)を行うものである。GLPにおける信頼性確保の考え方の基本を理解するために、QC及びQAのシステムを単純化して図1に示す。Good(適正な/優良な)の意味するところは「品質管理された」と考えるとわかりやすい。

GLPは、最初に米国において1978年に公布、1979年に施行された(21 CFR Part 58)。新薬申請の動物試験データに信頼性に問題があったことが、GLP制定の経緯において発端とされている³⁾。その後、1981年にOECDにおいて、化学品(医薬品を含む)の非臨床試験データの相互受入(Mutual Acceptance of Data : MAD)に関する理事会決定として、OECD-GLP原則が採択された^{4,5)}。

日本では、1982年に「医薬品の安全性試験の実施に関する基準について」(薬発第313号、昭和57年3月31日)が通知され、GLPが開始された。1996年の薬事法等の一部改正に伴い、1997年に「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(厚生省令第21号、平成9年3月26日)としてGLPは省令化された。ソリブジン問題や非加熱血液製剤問題等薬の安全性に社会の関心が高まり、非臨床安全性試験に関してもGLPをより厳しく遵守すべきであるという背景がある。その後、信頼性と効率性のバランスをとること、及び国際整合性(OECD-GLP原則等)と運用実績(産業界からの要望等)を踏まえることを制度改正の基本的な考え方にして、2008年にGLP省令の一部改正が行われた(厚生労働省令第114号、平成20年6月13日)。

GLP省令は、8章・19条から構成されている(表1)。条文に定められているいろいろな遵守事項は、試験に関わる全ての要素・過程についてQC及びQAが行われるようにするための事項であると言い換えることができる。GLP省令の解説書⁶⁾ではそれらの遵守事項をソフト及びハードの両面からの規定に大別している(表2)。規定の主な内容を次に示す。

第 10 章

グローバル開発のための安全性評価と民族差の要因
～海外データを活用した国内申請～

はじめに

医薬品は医療現場のニーズに基づき探索研究の成果として開発のスタートが切られる。そして、非臨床での毒性研究あるいは薬物動態研究からの安全性評価と、非臨床と臨床研究での有効性評価が合わさって、新規医薬品の適正な価値が形成される。

医療の現場は世界であり、グローバルでの同時承認申請を目指すのが世界におけるドラッグ・ラグを生まない戦略であることは言うまでもない。しかし、医薬品の開発環境によっては海外での臨床試験を先行するような戦略が考えられる。医薬品の臨床開発について、First in Human (FIH) 試験をどの地域で開始するか、そして、Proof of Concept (POC) 試験をどのように考えるかの過程で、国内での関わりが異なってくる。国内あるいは海外先行での開発に対して、海外でのFIHから日本でのPOCを経て迅速な国内申請を目指し、さらにはグローバル展開もある。

本章では、臨床試験を計画する上で考慮すべき非臨床試験の実施時期についての規制要件を述べ、民族差要因として重要な代謝物の扱いと遺伝的要因に触れる。さらに、ドラッグ・ラグをキーワードにグローバル展開の中で、FIHに求められるもの、海外データの活用、民族差の要因について考えていきたい。

1. 医薬品開発における非臨床試験の実施時期

新薬の承認申請を目指した研究開発の中で、前臨床段階での基本的な取り組みについて示す。探索研究を経て、非臨床試験から有効性と安全性を研究し臨床試験の実施の妥当性を保証することになる。有効性についての非臨床試験は、薬効分類により、また各社の創薬環境によってケースバイケースの取り組みとなり、一概には論ずることができない。安全性試験について、毒性試験はGLPの基準を遵守し、グローバルで同品質の試験が、同じタイミングで過不足なく実施される環境が整備されており、個々の開発品目での任意性は低くなってきた。毒性試験のアウトソーシングが進むと、海外CROもリソースとして有効であり、海外FIHへの移行も含めて開発を進めることになる。また、安全性を支える薬物動態試験に関して、試験の項目はグローバルでほぼ均一となってきたが、試験の実施時期は日本と欧米での取り組みが必ずしも同じではない部分が認められる。これらの要因について解説したい。

1.1 規制的な考え方

グローバルでの医薬品開発を考えると、FIHに向けて必要となる非臨床試験のパッケージを実施し、治験薬概要書の作成とIND申請を行い、第I相臨床試験を開始する。この過程において、基準となっているのが、臨床試験のための非臨床試験の実施時期に関するICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 日米EU医薬品規制調和国際会議)での取り決めである。1998年に策定されたICH M3では端的な記載の中に、それぞれの試験の位置づけが述べられ、ケースバイケースの判断を求められる中で、柔軟な対応が可能なガイドラインであった。その後、2010年にはICH M3(R2)、「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の実施についてのガイダンス」として発出された¹⁾。このガイドラインの目的の項には、「ヒト臨床試験の範囲と期間に応じて、また、製造販売承認を得るために推奨される医薬品の非臨床安全性試験についての国際的な基準を勧告し、そのハーモナイゼーションを促進することである。」と位置付けられ、従来の試験の実施時期のみならず、試験の基準についても示されるようになった。

1.2 非臨床薬物動態試験の実施時期

ICH M3(R2)の3項の中に示された非臨床薬物動態試験は、ICH M3に比較すると明確な記載になったものの、概略であり、その解釈と実施内容への影響がみられる。

トキシコキネティクス(TK)及び薬物動態試験の取り組みについては、臨床試験の前に「動物及びヒトの薬物代謝及び血漿タンパク結合データに関するインビトロ試験成績、ならびに反復投与毒性試験で使用した動物種における全身暴露データの評価」を行うことが推奨されている。TK試験での暴露評価に加えて、考慮すべき点は、①動物及びヒトの薬物代謝、②血漿タンパク結合データに関するインビトロ試験成績、の2項目となる。特に薬物代謝の検討はケースバイケースの要素が大きく、また、この後段には、「ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである。」との記載があり、動物での暴露評価、さらにはヒトでの暴露評価との比較判定につながっていく。

そこで、低分子化合物での創薬においては、初期の段階から、「代謝」をキーワードに探索的な取り組みが行われている。まずは「代謝安定性」と称して、ヒトあるいは動物の肝臓マイクロゾーム試料を用いた*in vitro*試験による代謝の程度を検討し、臨床での代謝による消失の程度を予測しておく。あるいは新薬としての価値を図り、開発の可否の判断を行う。次は、2つ