

- カニズム・新規物質探索研究の最前線、第22回動物細胞工学シンポジウム、東京（2009）
- 43) 小島 肇：医薬部外品の承認申請における安全性に関する資料のあり方検討会、日本産業皮膚衛生協会 秋季研修会、京都（2009）
- 44) Kojima, H.: Japanese views in the 3Rs in the 21st century, ZEBET's 20th Anniversary Symposium, Berlin, Germany (2009)
- 45) Kojima, H.: Organization of JaCVAM and its activity, KoCVAM International Symposium and 6th Congress of KSAAE, Seoul (2009)
- 46) Kojima, H.: Utilization of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients using Quasi-drug, The 17th ICDS (International Contact Dermatitis Symposium) and the 10th APEODS (Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium), Kyoto (2009)
- 47) Kojima, H.: Japanese approach to regulatory acceptance of new skin sensitization testings with considerations to animal welfare and 3Rs, The 17th ICDS (International Contact Dermatitis Symposium) and the 10th APEODS (Asia-Pacific Environmental and Occupational Dermatology Symposium), Kyoto (2009)
- 48) 小島 肇、安藤洋子、山口能宏、小坂忠司、鈴木民恵、湯浅敦子、渡邊幸彦、篠田伸介、出原賢治、吉村 功、宮岡悦良、石山賢也、加藤雅一、大森崇：培養皮膚モデル LabCyte EPI-MODEL24を用いた皮膚刺激性試験代替法のバリデーション研究、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪（2009）
- 49) 小島 肇、飯島正文、松永佳世子、佐々 斉、板垣 宏、岡本裕子、西山直宏、小野寺博志、見田 活、鷺田 淳、益山光一、増田光輝、大野泰雄：医薬部外品の承認申請における安全性に関わる資料のあり方検討委員会報告、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪（2009）
- 50) 小島 肇、井上 達、増田光輝、秋田正治、大野泰雄：動物実験代替法公定化のための JaCVAM提案書、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪（2009）
- 51) 小野 敦、武吉正博、Susanne Bremer, Miriam Jacob, Susan C. Laws, 寒水孝司、小島 肇：HeLa9903細胞を用いたエストロゲン受容体転写活性化試験によるアンタゴニスト検出法の国際バリデーション、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪（2009）
- 52) 本間正充、山影康次、Burlinson, B., Escobar, P., Pant, K., Kraynak, A., 林 真、中嶋圓、鈴木雅也、Corvi, R., 宇野芳文、Schechtman, L., Tice, R., 小島 肇：In vitroアルカリコメットアッセイ国際バリデーション研究、第22回日本動物実験代替法学会総会・学術大会、大阪（2009）
- 53) 小島 肇、笠松俊夫：IWGT報告 トピックス 3：予測性の高いin vitro試験の提案、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡（2009）
- 54) 中嶋圓、小島 肇、宇野芳文、本間正充、林 真：コメットアッセイの国際バリデーション、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡（2009）
- 55) 小島 肇、北條麻紀、新井晶子：3次元培養表皮モデルを用いるコメットアッセイと細胞毒性の関係、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡（2009）
- 56) JaCVAM：コメットアッセイ国際バリデーションプロジェクトチーム：インビボコメットアッセイ：JaCVAM国際バリデーション試験の進捗状況報告、日本環境変異原学会第38回大会、清水・静岡（2009）
- 57) 伊藤正俊、関東裕美、鷺崎久美子、松永佳世子、矢上晶子、中川真美子、加藤則人、河合恵一、滝脇弘嗣、吉村 功、小島 肇：パッチテストによる皮膚一次刺激性評価（2）、第39回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会、京都（2009）
- 58) 中村昌文、半田洋士、小野 敦、小島 肇：Lumi-cell ERアッセイ法の国際バリデーション（第二報）、第12回環境ホルモン学会研究発表会、東京（2009）

59) 小島 肇、飯島正文、松永佳世子、佐々 齊、
板垣 宏、岡本裕子、西山直宏、小野寺博志、
見田 活、鷺田 淳、益山光一、増田光輝、大
野泰雄：あり方検討会設立の経緯及び動物実験
代替法の現状、医薬部外品の製造販売承認申請

における安全性に関わる資料のあり方検討委員
会報告、東京（2009）

H. 知的財産権の出願

なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業）
平成21年度分担研究報告書

－非臨床試験の国際的ハーモナイゼーションに関する研究－

研究分担者：大野 泰雄（国立医薬品食品衛生研究所・副所長）
佐藤 薫（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・薬理部）

研究要旨

本研究は非臨床試験の医薬品等国際ハーモナイゼーション会議（ICH）における臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングに関するガイダンス（M3）の修正のために必要な科学的根拠に関する研究と関連する調査を行ってきた。昨年度において達成されたStep 2のガイドラインに対するパブリックコメントの検討を進め、平成21年6月にStep 4の国際的ハーモナイゼーションを達成した。その後、合意文書の翻訳を行うとともに、寄せられたコメントを49項目に整理し、それらに対する対応をまとめた。また、厚生労働省より通知するために必要なQ&Aを作成した。

キーワード：非臨床試験、臨床試験、ガイドライン、国際的ハーモナイゼーション、タイミング

研究協力者

伊藤 眞紀（塩野義製薬・日本製薬工業協会）
井上 達（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・センター長）
岩崎 甫（グラクソ・スミスクライン）
大橋 京一（大分大学医学部）
小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）
佐神 文郎（エーザイ・日本製薬工業協会）
篠田 和俊（医薬品医療機器総合機構）
高橋 道人（病理ピアレビューセンター）
中澤 憲一（国立医薬品食品衛生研究所）
馬屋原 宏（国際医薬品臨床開発研究所）
三浦 慎一（第一三共・日本製薬工業協会）
吉田 緑（国立医薬品食品衛生研究所）
山本 恵司（武田薬品工業・日本製薬工業協会）

A. 研究目的

本研究は国際的にハーモナイズした医薬品の臨床試験との関係における非臨床試験実施タイミングお

よび承認申請に必要な非臨床試験に関するガイドラインを作成することとその根拠を作成するための調査研究を行うことにより、臨床試験協力者の安全を確保しながら医薬品開発を効率化し、促進することを目的とする。本件については、既に、ICHにおいて検討され、1997年にICH M3として合意文書が作成され、翌年、我が国の指針に反映された。その後、2000年には、男性生殖臓器の評価が2週間の反復投与毒性試験で可能であるという我が国で行ったバリデーション結果を反映させた修正がなされた（ICH M3（R1））。一方、医薬品開発をさらに促進させるためには、国際的な合意がなされていなかった、妊娠可能女性を臨床試験に組み込むために必要な生殖毒性試験の実施タイミングや動物使用数の削減を目指した単回投与毒性試験実施タイミングの見直し、さらに、マイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験という新たな開発手法の導入等が必要とされ、ICHの場で国際的にハーモナイズされた指針の作成を目指し、2007年より具体的な検討が開始され

た。その結果、上記2課題だけでなく、小児用医薬品や乱用性、光毒性、免疫毒性、配合剤、初回投与量の設定など、多くの新規課題が組み込まれたガイドラインが2008年6月にICHの専門家による検討グループ（EWG）で合意に達した（Step 2）。2009年および2010年度はこのStep 2ガイドライン案について、各界から寄せられたコメントを検討し、修正作業を行い、最終合意を成し遂げるとともに、それを我が国の指針に反映させることを目的とした。

B. 研究方法

研究協力者とともに、ガイドライン案へのコメントを検討し、我が国としての対応を検討し、ICHのEWG会議に臨んだ。このEWGには日本の行政側のメンバーとして国立医薬品食品衛生研究所より大野が、医薬品医療機器総合機構から篠田が参加した。日本製薬工業協会（製薬協）からは研究協力者の佐神、山本、伊藤、および三浦が参画した。今年度も欧米のメンバーとともに国際的な会合を持ち、ガイドラインに関する協議を行った。さらに、ガイドライン修正をスムーズに進めることを目的とし、この分野に関わる国内の専門家である上記研究協力者とともに国際的な会合に向けての班会議を開催し意見を交換した。

催奇形性試験の用量設定試験の予測性に関する検討として、製薬協の作業グループが過去10年間に実施された試験について、傘下の72企業に2回にわたるアンケート調査を行った（2007年4月と2007年10月から2008年1月の間に実施）。その結果24社から回答を得、その結果を解析した。

（倫理面への配慮）

動物実験については、施設毎の規定にしたがい、動物福祉に考慮して実施した。

C. 研究結果

1. 医薬品の臨床試験と販売申請に必要な非臨床試験に関する研究

臨床試験との関係で非臨床試験の実施タイミングについてのガイドラインを改訂するための検討を行

ってきた。昨年度までに検討され、ステップ2の合意文書に盛り込まれた主な改訂点は以下のとおり。1) 3Rの原則（使用動物数の削減／代替法の利用／実験の洗練化）の明記、2) 光毒性、免疫毒性、幼弱動物における毒性、薬物乱用、及び配合剤に関する項の追加、3) 単回投与毒性試験を、急性毒性試験とし、第三相までに実施すれば良いとした、4) 探索型臨床試験を導入、5) 生殖毒性試験の内容について変更した。

Step 2文書の修正のための検討

ステップ2以後の検討として、日米EUの行政機関に寄せられた多くのコメントへの対応がなされ、昨年度の報告に盛り込まれたこととしては、表現や文章構成の変更がなされたこと以外に主に以下の点があげられる。1) 固定用量配合剤についての表現が全面的に改定された。2) 一般毒性試験における用量設定と最高用量、初期PD試験、また、安全性評価すべき代謝物についての考えが示された。3) 臨床投与期間が長いというだけでは発ガン実験を行うべき懸念とは言えない、との表現が追加された。4) 不純物や分解物についての試験は、特に理由がなければ、Phase 3前までに実施すれば良い、との表現が追記された。

前年度報告を提出した後に行った活動について、以下に記述する。

① ワシントン会議

平成21年3月11日～3月13日にワシントン郊外のロックビルで会議を行い、各界から寄せられたStep 2文書へのコメントを検討し、修正作業を行った。具体的な内容は以下のとおり。

3/11（水曜日）：日本からの提案に基づき、新規安全性試験法の開発と動物実験代替法の利用を促進するため、「iPS細胞の活用により適切な代替法が作られた場合にはその利用も考慮すべき」との意がイントロダクションに追記された。次いで、探索的臨床試験、固定用量配合剤、小児薬に関するコメントについて審議し、案を修正した。さらに、卵巣毒性評価に関する日本のバリデーショ論文（研究業績のNo 2-21）を提出し、妊娠可能女

性を臨床試験に組み込む前に、アルキル化剤の場合を除き、2週間の反復投与毒性試験において適切な卵巣の病理学的評価を行うことで良いとする日本の立場変更の根拠を説明した。また、限られた数の妊娠可能女性での臨床試験であれば、その前には催奇形性試験の予試験のみで良いとしているが、この予試験における骨格検査の必要性について、さらに議論する予定であり、リスクが十分に低いと判断されれば、外形と内臓検査のみで良いということになるとの議論がなされた。

3/12 (木曜日) : バイオ製品の胚・胎児試験の実施時期について議論し、承認申請前まではモノクローナル抗体の試験は必要ないと修正されたが、更に審議を重ねることとした。さらに、固定用量配合剤、局所耐容性試験、遺伝毒性試験、発ガン性試験、小児臨床試験、乱用性試験、ヒトでの初回投与量推定法、註、代謝物の項について、審議し、案を修正した。なお、サルを用いるバイオ製品の生殖毒性試験実施タイミングが申請前で良いとしたことについて確認された。今までの日本側の関係者からは、これに対する異論は出ていないが、6月1日に開催される班会議で再度検討する予定である。遺伝毒性試験に関する事項については、S2グループの合意次第であり、その結果に基づき、修正するとされた。S2グループでの合意が達成されない場合には、合意出来た範囲の記述にとどめざるを得ないと考えた。

3/13 (金曜日) : 指針案の最初から、文章の見直しを行ったが、参加者の帰国の予定もあり、7.1節まで進めたところで、会議は終了した。

② ICH-M3検討班 班会議

平成21年6月1日(月曜日)に国立医薬品食品衛生研究所で研究班の会議を開催し、研究協力者に参加を求めた。その場では、ICH-M3グループでの検討経過についての報告と合意事項及び今後の対応について審議がなされた。

主な審議内容は以下のとおり。

1) 女性生殖臓器に対する影響は2週間の反復投与試験における「標準的な病理組織学的検索」で詳

細に観察すれば良いとされた。なお、以前は組織の固定にブアンを用いていたが、今は別の方法が開発されている。

2) 抗体は器官形成期には胚・胎児に移行しないことから、抗体薬の胚・胎児試験は販売前でも良いとされた。しかし、一般のバイオ医薬品については、必ずしもそのようなことは言えず、一概に販売前が良いとは言えない。しかし、サルでの催奇形性試験を実施できるキャパシティが日本および世界的に十分とは言えないことも考慮する必要があることから、現時点でのM3の改訂案は妥当であるとした。また、現実問題として、チンパンジーによる催奇形性試験は実施できない。カニクイサルが適当と思われるが、必要な動物数など基本的な検討が行われていないことが問題である。

3) 光発ガン性試験のリスクが示された場合でも、インフォームドコンセントでの警告や販売時のラベリング等での措置で良い、との案文が妥当とされた。その理由は1) 光発ガン性試験は世界でアーガス社でしかできない。2) 欧米と比べ、日本での問題は少ない。3) 光発ガンの発生頻度が極めて低い。

4) バイオ開発についてのアンケート調査結果について、製薬協担当者より報告された。相同蛋白を用いて試験を行う企業は2/14社、enhanced peri- and post-natal developmental test (EPPND)試験を行う企業は11/14社、無回答は4/14社であった。また、phase 3までに必要としても、そうで無くとも開発にはほとんど影響しないとのことであった。

5) ガンのアジュバント療法とはガン手術後の再発防止のための療法である。

6) 一般毒性試験に全ての遺伝毒性試験を組み込むことには問題があると指摘された。一方、組み込む場合のみの用量設定についての記述であるので特に問題にならないとの意見もあった。また、遺伝毒性試験におけるサンプリング時間は最終投与の3-4時間後であり、一般毒性試験でのタイミング(24時間後)とは異なることから、サテライト動物を置かねばならず、必ずしも動物数の削減にならないとの指摘がなされた。

- 7) 安全性薬理試験は抗ガン剤では不要との記述が S9 (or バイオS6) にあるが、「The core battery of safety pharmacology studies includes the assessment of effects on cardiovascular, central nervous and respiratory systems, and should generally be conducted prior to human exposure in accordance with ICH guidelines S7A and S7B (Refs. 3 and 4).」という文と矛盾するとの指摘があったが、M3ガイドラインは一般的な状況について述べられたことであるので、特に問題はないと報告者は考えた。
- 8) 遺伝毒性試験に関するS2の意見がまとまらない時は9. Genotoxicity studiesの項のOption 1、Option 2の表現の変更が必要であることが確認された。
- 9) 安全性試験の実施が要求される代謝物とは総暴露量の10%以上を占める代謝物とされているが、それについて、EUは具体的な数値を出さない形での修正案を出している。なお、USでは親化合物の10%としているが、それは定常状態の時の構成比であると明記されているが、M3指針案では記述されていない。我が国としては、ある程度の目安が示されることが必要と考えた。
- 10) 米国からは、iPS細胞を用いた代替法の導入についての記述を削除するようコメントが出ており、Step 4の合意を達成するためには、場合によって、記述を削除するのやむを得ないとされた。

③ ICH横浜会議報告

ICHの会議が平成21年6月7日～11日に横浜で開催された。M3グループに関する内容は以下のとおり。

- 6/7 : ICH-M3会議への参加登録を行ったのち、早速、安全性グループにおける部門毎の打ち合わせを行い、ICHの安全性グループ間でのガイドライン案の調整日を決定した。
- 6/8 : ICH-M3指針の改訂案のStep 4の合意を目指して、まず、催奇形性試験用量設定試験における骨格評価の必要性について検討し、内臓検査は必要であるが骨格検査は必ずしも必要ではないと結論した。また、三極から寄せられたコメントについ

て審議した。また、S6グループとの会合を開き、販売申請のための胚胎児・生後試験にタイミングについて合意に達した。また、文書の精査を行った。

- 6/9 : S9、S2R、およびS6グループとの会合を別個に行い、重複する分野についての表現について、合意した。また、文書を精査した。
- 6/10 : S2RグループがStep 4に達しなかったとの情報が入ったことにより、遺伝毒性部分の文章表現を変える必要が生じた。審議の結果、S2Bを引用するように修正した。反復投与毒性試験における最高用量設定に関する説明図を検討し、文章表現を再確認したのち、FDAの法律家のチェックに回した。
- 6/11 : FDA法律家のチェック内容を確認したのち、Step 4文書に署名した。

最終的なStep 4合意文書の内容を要約する。

- 1) 急性毒性については、反復投与毒性試験における投与開始後短期間中に現れる用量制限的な毒性で検出できることから、急性毒性試験として独立して行う必要性は少なくなった。ただし、過剰用量による毒性を推測するため、急性毒性に関する情報は通常第三相試験開始前までに得ておく。
- 2) 一般毒性試験における最高用量は、ヒトでの用量が1 g/day以下かつ臨床暴露との間に10倍の差があれば、1 g/kg/dayでよい。また、ヒトでの最高用量の50倍あれば良い。ただし、米国では、用量制限的な毒性が認められない場合は、少なくとも1つの1ヶ月試験でMFDあるいはMTDを最高用量とする試験を第三相試験の前までに実施しておくことが推奨される。
- 3) 約150物質のデータについて調査した結果、非げっ歯類における反復投与毒性試験については、常にといいことではないが、通常、6ヶ月試験で十分であるとされた。また、9ヶ月試験で不十分との結果は得られなかった。従って、ヒトでの低分子化合物の慢性投与をサポートする非げっ歯類の慢性毒性試験データとしては9ヶ月で十分である。また、6ヶ月試験で十分な状況について、明記された。
- 4) 探索的臨床試験を治療や診断およびMTD探索と

いう目的を持たないものとし、それを以下の5つのオプションに分類した。アプローチ1：投与量100 μ g以下のマイクロドーズ試験（総投与量を100 μ g以下の反復投与を許容）、アプローチ2：投与量100 μ g以下を5回までの投与を許容するマイクロドーズ試験（総投与量500 μ g以下）、アプローチ3：治療量以下の用量での単回投与試験、アプローチ4：2週間の反復投与毒性試験に基づく反復投与試験（げっ歯類及び非げっ歯類）、アプローチ5：げっ歯類での2週間反復投与毒性試験と非げっ歯類での確認試験に基づく反復投与試験。それぞれの試験の詳細と、その実施に必要な非臨床試験の範囲については、添付資料1の表を参照されたい。

- 5) 遺伝毒性試験については、単回投与臨床試験のためには遺伝子変異を調べる試験のみで良く、染色体異常試験は不要とした。
- 6) 生殖毒性試験については、臨床試験の内容に応じて必要な生殖毒性試験の種類と実施タイミングについて定めた。また、催奇形性試験の用量設定試験のみで3ヶ月および150人以内の妊娠可能女性を避妊処置を徹底した第2相までの臨床試験に組み込むことができるとした。
- 7) このほか、小児試験を行うために必要な毒性試験、免疫毒性試験、光毒性試験、非臨床依存性試験、固定用量配合剤のための非臨床試験について、定めた。

2. 催奇形性試験の用量設定試験の予測性についての検討（製薬協の研究協力者による検討）

72社の製薬協傘下企業にアンケートを配布し、24社から回答を得た（回答率33%）。げっ歯類では、108物質について、非げっ歯類では、85物質についての試験結果が集まった。いずれの物質についても用量設定試験と本試験結果が含まれており、本試験ではいずれの胚胎仔発生毒性が観察されていた。

用量設定試験における動物数は、用量設定試験ではげっ歯類、非げっ歯類を問わず、一群当たり6匹が一般的であった。観察項目は、致死性のみを見る場合から胚胎仔試験に要求される全項目を観察する

ものと多様であったが、げっ歯類試験では外形検査のみが44%で、51%の試験では外形、内臓及び骨格検査を行っていた。非げっ歯類では、それぞれ53%と41%であった。また、母動物の死亡が見られた試験は用量設定試験の方が本試験より多く、用量設定試験では相対的に高い用量が使用されていると思われる。

用量設定試験で何らかの胚胎仔発生毒性が認められた被験物質は、げっ歯類では83%、非げっ歯類では80%であった。また、本試験と比較した場合の用量設定試験の感度は、奇形と変異を合わせた場合は、げっ歯類では83%（108例中90例で検出）、非げっ歯類では80%（85例中68例で検出）であった。奇形みに絞った場合の感度は、げっ歯類では53%（34例中18例で検出）、非げっ歯類では57%（21例中12例検出）であった。胎児死亡や体重減少を含む、全ての胚胎仔発生毒性を合わせた結果では、げっ歯類では91%（34例中31例で検出）、非げっ歯類では100%（21例全てで検出）であった。一方、げっ歯類および非げっ歯類の試験結果を合わせた場合の感度は、胚胎仔発生毒性全般では96%（56例中54例で検出）、奇形については100%（23例全例で検出）であった。これらの結果から、通常のげっ歯類および非げっ歯類での用量設定試験のみで妊娠可能女性を臨床試験に組み込んだ場合に、被験者が胚胎仔毒性物質に暴露されるリスクを計算することができた。結果として、用量設定試験のみで、3ヶ月の臨床試験で150人までの妊娠可能女性を組み込むことが可能となった。

D. 考 察

M3のガイドライン改訂のための検討は平成18年6月のbrain stormingから数え、平成21年6月までの3年の検討の結果、三極の合意を達成することができた。その後、合意文書の翻訳とQ&Aを作成し、厚生労働省の担当官に提出した。このガイドラインが我が国の指針として通知されることにより、国際的に合意された基準に従い、被験者の安全を十分に確保した上での効率的な医薬品開発が可能となり、我が国における医薬品開発が促進されるものと考えられる。また、様々なオプションを持つ早期探索的臨床試験

が導入されたことは、医薬品の特性や企業の状況に応じた最適開発ステップを選択することを可能とするものであり、我が国における今後の医薬品開発に極めて重要である。医薬品開発に必要な非臨床試験が最小限となり、動物使用数が削減されると考えられる。

なお、現在、ガイドライン解説書の作成をおこなっている。解説書案が完成したところで、その要点を英訳し、他極の専門家の意見も確認した後、確定する予定である。

E. 結論

本年度は医薬品の臨床試験および販売申請に必要な非臨床試験に関する改正ガイドライン案 (M3R2) の作成において、最終的なStep 4の合意に達した。現在、国内通知を行うための翻訳とQ&Aの作成および通知文書案の作成作業が終了し、厚生労働省からの発出を待っている。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshida M, Watanabe G, Suzuki T, Inoue K, Takahashi M, Maekawa A, Taya K, Nishikawa A.: Long-Term Treatment with Bromocriptine Inhibits Endometrial Adenocarcinoma Development in Rats. *J Reprod. Develop.* 55, 105-109, 2009. (昨年度業績にin pressで掲載)
- 2) Atsushi Sanbuissho, Midori Yoshida, Shigeru Hisada, Fumio Sagami, Satoshi Kudo, Toshihiko Kumazawa, Masayuki Ube, Shin) Atsushi Sanbuissho, Midori Yoshida, Shigeru Hisada, Fumio Sagami, Satoshi Kudo, Toshihiko Kumazawa, Masayuki Ube, Shinichi Komatsu and Yasuo Ohno, Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity by repeated-dose and fertility studies in female rats. *J. Toxicol. Sci.* 34 Special Issue I, SP1-22, 2009. (昨年度業績にin pressで掲載)
- 3) Midori Yoshida, Atsushi Sanbuissho, Shigeru Hisada, Michihito Takahashi, Yasuo Ohno and Akiyoshi Nishikawa, Morphological characterization of the ovary under normal cycling in rats and its viewpoints of ovarian toxicity detection. *J. Toxicol. Sci.* 34 Special Issue I, SP189-197, 2009. (昨年度業績にin pressで掲載)
- 4) Sachiyo Ohtake, Motoko Fukui and Shigeru Hisada, Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 1) Effects of 2- or 4-week repeated-dose administration and fertility studies with medroxyprogesterone acetate in female rats. *ibid* SP23-29.
- 5) Toru Tamura, Ryohei Yokoi, Yuji Okuhara, Chiho Harada, Yukari Terashima, Morimichi Hayashi, Tatsuya Nagasawa, Tomoya Onozato, Kazuo Kobayashi, Junji Kuroda and Hiroshi Kusama. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 2) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of mifepristone in female rats. *Ibid* SP31-SP42.
- 6) Shigeharu Tsujioka, Yoshiki Ban, L. David Wise, Takayuki Tsuchiya, Takahiro Sato, Kenta Matsue, Takanori Ikeda, Minoru Sasaki and Masaru Nishikibe. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 3) Effects of 2- or 4- week repeated-dose toxicity and fertility studies with tamoxifen in female rats. *Ibid* SP43-SP51.
- 7) Atsushi Ito, Naomi Mafune and Takashi Kimura. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 4) Two- or four-week repeated dose study of 4-vinylcyclohexene diepoxide in female rats. *Ibid* SP53-SP58.
- 8) Terutaka Kodama, Junichi Yoshida, Tadashi Miwa, Daiki Hasegawa and Takeshi Masuyama. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 4) Effects of fertility study of 4-vinylcyclohexene diepoxide in female rats. *Ibid* SP59-SP63.
- 9) Yosuke Sakurada, Satoshi Kudo, Shogo Iwasaki, Yuki Miyata, Miyuki Nishi and Yoshihiro

- Masumoto. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 5) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of busulfan in female rats. Ibid SP65-SP72.
- 10) Yusuke Nozaki, Eiko Furubo, Takayuki Matsuno, Rie Fukui, Kazuo Kizawa, Tsukasa Kozaki and Takahiro Sanzen. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 6) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of cisplatin in female rats. Ibid. SP73-SP81.
- 11) Makoto Sato, Kei Shiozawa, Toru Uesugi, Riki Hiromatsu, Meiko Fukuda, Keisuke Kitaura, Takanori Minami and Satoshi Matsumoto. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 7) Effects of 2- or 4- week repeated dose studies and fertility study of cyclophosphamide in female rats. Ibid SP83-SP89.
- 12) Makoto Shirai, Ken Sakurai, Wataru Saitoh, Takuya Matsuyama, Munehiro Teranishi, Tadashi Furukawa, Atsushi Sanbuissho and Sunao Manabe. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 8) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of Anastrozole in female rats. Ibid SP91-SP99.
- 13) Eiji Wato, Masato Asahiyama, Ai Suzuki, Shino Funyu and Yukinori Amano. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 9) Effects of 2- or 4-week repeated dose studies and fertility study of di(2-ethylhexyl)adipate (DEHA) in female rats. Ibid SP101-SP109.
- 14) Ryo Takai, Shuji Hayashi, Junpei Kiyokawa, Yoshika Iwata, Saori Matsuo, Masami Suzuki, Keiji Mizoguchi, Shuichi Chiba and Toshiaki Deki. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 10) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in female rats. Ibid SP111-SP119.
- 15) Tetsushi Dodo, Yoshikazu Taketa, Mayumi Sugiyama, Akira Inomata, Jiro Sonoda, Yasuyuki Okuda, Hiroshi Mineshima, Satoru Hosokawa and Toyohiko Aoki. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 11) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of ethylene glycol monomethyl ether in female rats. Ibid SP121-SP128.
- 16) Kenjiro Tsubota, Kiyoshi Kushima, Kenji Yamauchi, Seiki Matsuo, Tadashi Saegusa, Shin Ito, Michio Fujiwara, Masahiro Matsumoto, Shunji Nakatsuji, Jiro Seki and Yuji Oishi. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 12) Effects of 2- or 4-week repeated dose studies and fertility study of indomethacin in female rats. Ibid SP129-SP136.
- 17) Norihiro Sato, Keisuke Uchida, Mikio Nakajima, Atsushi Watanabe and Terutomo Kohira. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 13) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of PPAR α/γ dual agonist in female rats. Ibid SP137-SP146.
- 18) Hiroshi Shibayama, Takashi Kotera, Yasuhiko Shinoda, Tomohiko Hanada, Tsutomu Kajihara, Makoto Ueda, Hideyuki Tamura, Seitarou Ishibashi, Yasuhiro Yamashita and Seishi Ochi. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 14) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of atrazine in female rats. Ibid SP147-SP155.
- 19) Toshihiko Kumazawa, Atsushi Nakajima, Tsukasa Ishiguro, Zhu Jiuxin, Takashi Tanaharu, Hiromi Nishitani, Yukiko Inoue, Satoko Harada, Ikuo Hayasaka and Yoshiaki Tagawa. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 15) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of bromocriptine in female rats. Ibid SP157-SP165.
- 20) Yuko Izumi, Takeshi Watanabe, Naoko Awasaki, Kenji Hikawa, Takashi Minagi and Fumio Chatani. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 16) Effects of 2 or 4 weeks repeated dose studies and fertility study of Chlorpromazine hydrochloride in rats. Ibid SP167-SP174.
- 21) Shun-ichiro Ishii, Masayuki Ube, Miyoko Okada, Tamiko Adachi, Jiro Sugimoto, Yoshimi Inoue,

- Yoshifumi Uno and Mamoru Mutai. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 17) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of sulphiride in female rats. *Ibid* SP175-SP188.
- 22) 大野泰雄、マイクロドーズ臨床試験指針と早期探索的臨床試験への期待。臨床薬理 40, 89S-90S, 2009.
- 23) 大野泰雄、治験における新しい手法（マイクロドーズ臨床試験）、GCPハンドブック、渡邊裕司監修、じほう社、pp22-32, 2009.
- 24) 大野泰雄：非臨床試験をめぐる新たな流れ -JaCVAMの活動を中心に- “医薬品GLPガイドブック 2009” p6-31, (財)日本薬剤師研修センター編集、薬事日報社（2009.9.14）
- 25) Noriko Okahashi, Takashi Ikeda, Shuichi Kai, Shinichi Komatsu, Hajime Matsui, Yasuhiro Yamashita, Keiji Yamamoto and Fumio Sagami: The predictivity of preliminary embryo-fetal development (EFD) studies: results of a retrospective survey in Japanese pharmaceutical companies. *J. Toxicol. Sci.* 35:21-31, 2010.
2. 学会発表
- 1) 大野泰雄、マイクロドーズ臨床試験の安全性に関する考察、平成20年度福島学術講演会（2009.3.4）福島市、福島医大病院講堂
- 2) 大野泰雄、マイクロドーズ臨床試験の現状：ICH M3を視野に、日本薬物動態学会ワークショップ（2009.4.24）東京、慶應大学
- 3) Kojima, H., Iijima, M., Matsunaga, K., Sasa, H., Itagaki, H., Okamoto, Y., Nishiyama, N., Mita I., Washida, J., Masuyama, K., Onodera, H., Masuda, M., Ohno, Y., Review of an alternative to animal testing for safety evaluation of cosmetic ingredients containing Quasi-drug. 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.8-9) (Rome, Italy)
- 4) Inoue, T., Masuda, M., Akita, M., Kojima, H., Ohno, Y., JaCVAM statement on new alternative to animal testing. 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences (2009.8-9) (Rome, Italy)
- 5) Ohno Y., Introduction of JSAAE and JaCVAM and its international cooperation with the other VAMs. ASIATOX-V. (2009.9.10) 教育講演会9:00-10:20 中華民国台湾省台北市退役軍人病院
- 6) Ohno Y., Introduction of JSAAE and JaCVAM and its international cooperation with the other VAMs. ASIATOX-V. (2009.9.11) 学会シンポジウム 11:55-12:20 中華民国台湾省台北市退役軍人病院（前日の教育講演の内容を要約するとともに、動物実験の第三者評価を加えて講演した。）
- 7) 大野泰雄、「ICHガイドラインと安全性試験」（2）ICH-M3ガイドラインにおける主な改訂の根拠について。第三回応用トキシコロジーリカレント講座（2009.10.1）（昭和大学薬学部吉田教授主催）
- 8) 大野泰雄、動物実験の第三者認証：動物実験代替と薬学、日本薬学会関東支部会（2009.10.3）城西大学坂戸校舎
- 9) 大野泰雄、ICH-M3（臨床試験の開始に必要な前臨床試験について）の解説、ICR臨床研究入門中級編 講義 医療技術実用化総合研究事業「臨床研究ポータルサイトICRwebを用いた研究者、倫理審査委員、臨床研究専門職、市民の教育と啓発」（研究代表者 山本精一郎）（2009.10.14）国立がんセンター、特別講義室
- 10) 大野泰雄、ICHの動物実験代替法への貢献、第22回日本動物実験代替法学会（2009.11.15）大阪
- H. 知的財産権の出願
なし
- 添付資料
- 1) ICH M3(R2) step 4合意文書
- 2) 同上、和訳 Step 5文書（案）
- 3) 同上、Q&A（案）
- 4) ICH M3(R2)合意内容について国立ガンセンターでの講演スライド

ICH 井上班発表100119(15分)

非臨床安全性試験実施時期についての 国際的ハーモナイゼーション に関する研究

大野泰雄、佐藤 薫^a、小島 肇^a

国立医薬品食品衛生研究所
a: 安全性生物試験研究センター・薬理部

ICH-M3 検討班の班員と研究協力者

班員

大野泰雄(国立医薬品食品衛生研究所)
佐藤 薫(国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)
小島 肇(国立医薬品食品衛生研究所 薬理部)

研究協力者 安全性分野

伊藤真紀(塩野義製薬) 小野寺博志(医薬品機構)
大橋京一(大分大 医) 佐神文郎(エーザイ)
篠田和俊(医薬品機構) 高橋道人(病理ピアレビューセンター)
馬屋原宏(国際医薬品臨床開発研究所)
三浦慎一(第一三共製薬) 三好 出(医薬品機構)
山本恵司(武田薬品工業) 吉田 緑(国立衛研)

検討内容と今までの経過 (1)

- 医薬品の臨床試験および販売申請承認に必要な非臨床安全性試験の国際的ガイドラインであるICH-M3の見直し。

2006年10月:シカゴ

専門家ワーキンググループ(EWG)による見直しの検討開始。

2007年 5月:ブリュッセル、9月:ワシントン(臨時)、10月:横浜、

2008年 6月:ポートランド

4回のF2F会議と電話会議による検討を重ね、基本合意に達し、7月にStep 2文書にサイン

(パブリックコメントの募集)

2008年11月:ブリュッセル、

2009年 1月:電話会議(3回)、2009年3月:ワシントン

パブリックコメントの検討とStep 2文書の見直し

検討内容と今までの経過 (2)

2009年6月:班会議

ICH検討内容の報告と最終的な詰めの確認

2009年6月:横浜

Step 2文書修正の最終確認とStep 4文書へのサイン

2009年 6-10月: Step 4文書の翻訳

2009年10-11月: Q&Aの作成

2009年10月 -2010年現在: M3解説案の作成

ICH-M3(R2) Step 4

合意文書の内容

ICH-M3(R2)ガイダンスで 取り上げた非臨床試験

1. 薬理試験
2. トキシコキネティクスと薬物動態試験
3. 単回投与毒性試験 ⇒ 急性毒性試験
4. 反復投与毒性試験
5. ヒト初回投与量の算定
6. 早期探索的臨床試験
7. 局所毒性試験、 8. 遺伝毒性試験、 9. がん原性試験
10. 生殖毒性試験(男性、妊娠可能性のない女性、妊娠可能女性、妊娠女性)
11. 幼小児臨床試験、 12. 免疫毒性試験、 13. 光毒性試験
14. 依存性試験、 15. 配合剤のための非臨床試験

適用範囲と原則

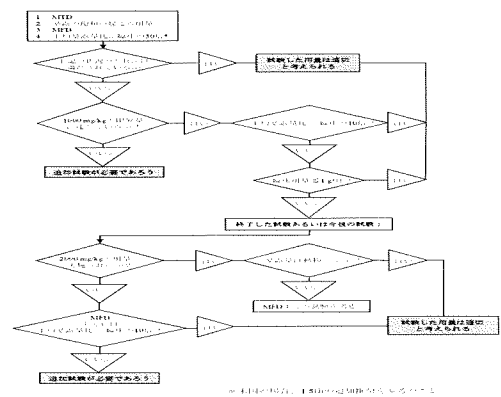
- 本文書は、医薬品開発において通常起こり得る状況に適用されるものであり、医薬品開発のための一般的な指針としてみなされるべきである。非臨床安全性試験及び臨床試験の計画やデザインは、科学的かつ倫理的に適切なものでなくてはならない。
- バイオテクノロジー応用医薬品については、臨床開発に関連する非臨床試験の実施時期に関する指針である。
- 開発中の医薬品が、治療のない生命を脅かす疾病又は重篤な疾病を適応とする場合、個々の事例に応じて毒性学的評価と臨床開発を進め、最適かつ迅速な医薬品開発が行われることが必要である。
- これらの事例や革新的な治療法(例えば、siRNA)では、ワクチンアジュバントと同様に、特定の試験の、簡略化、延期、省略、又は追加もあり得る。
- 特定の医薬品領域のためのICHガイダンスがある場合には、それらを参考にする。

試験実施に必要な非臨床試験についての基本的考え方

- 非臨床安全性試験及び臨床試験の計画やデザインは、科学的かつ倫理的に適切なものでなくてはならない。
- 臨床開発の開始時までに行なわれる非臨床安全性試験は、通常限られたものであるが、臨床試験の条件下で現れる可能性のある有害作用を十分に明らかにするものでなくてはならない。
- 臨床試験の期間、被験者の数と特性に応じて、リスクを勘案し、必要な非臨床試験を決める。
- 個々の事例に応じて毒性学的評価と臨床開発を進め、最適かつ迅速な医薬品開発が行われることが必要である。
- 動物福祉についても配慮する。

試験実施に必要な非臨床試験についての基本的考え方(続き)

- MTD、ヒトでの暴露量を十分に超える用量、暴露飽和用量、或いはMFDまで投与することにより、臨床的に意味のある影響として、どのような作用が生ずる可能性があるかを十分に明らかにすることができる。
- 単回あるいは反復投与毒性試験の最高用量は臨床での暴露の50倍で良い(ラット体重当たりの用量では約350倍。遺伝毒性試験を組み込む場合および探索的臨床試験の場合を除く)。
- 通常、十分なヒトでの毒性予測のためには、動物での同期間以上の反復投与試験結果が良い(2週間以下、6ヶ月以上を除く)。
- 毒性試験では必ずしも検出できない有害作用がある。
- 臨床での使用状況も勘案する。
- 非GLPデータも有効に利用する(薬理試験、催奇形性試験用量設定試験)。



1. 薬理試験

- 安全性薬理試験のコアバッテリーには、心血管系、中枢神経系、呼吸系に対する作用の評価が含まれており、一般的にヒトに投与する前に行われるべきである。
- 正当な理由があれば、補足的な安全性薬理試験及びフォローアップ安全性薬理試験を臨床開発後期に実施してもよい。
- 使用動物を削減するため、インビボで評価する場合には、いずれも、可能な範囲内で、一般毒性試験に組み込んで実施することも考慮する。
- 初期のインビボ及び/又はインビトロにおける薬力学的試験は、医薬品開発の探索段階で実施され、通常はGLPIに従って行われないが、それらの試験結果は、非臨床試験及び臨床試験の用量設定に役立てることができる。

2. トキシコキネティクスと薬物動態試験

- 動物及びヒトの薬物代謝、血漿タンパク結合、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は、通常、臨床試験の前に行う。
- 毒性試験で使用した動物種における薬物動態に関するさらなる情報や薬物相互作用の可能性に関するインビトロ情報は、多数の被験者あるいは長期間の投与を行う前(通常、第Ⅲ相試験前)に入手しておく。
- これらの情報は、ヒトと動物の代謝物の比較を行い、追加の非臨床試験の必要性について決定するために利用できる。
- 代謝物の評価は、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では、非臨床試験を第Ⅲ相試験の前に実施すべきである。1日の投与量が10 mg未満の薬物では、10%よりも高く設定することが適切。

3. 急性毒性試験

タイトル: 単回投与毒性試験→急性毒性試験

目的: ヒトの過量投与時の情報を求める

実施時期: 第Ⅲ相までに実施。ただし、過量投与のリスクの高い患者(うつ病、痛み、認知症)対象の場合には、その投与の前までに実施。

方法:

- 漸増投与試験、短期用量設定試験データでも可。
- 用量はMTD、高い暴露(臨床暴露量の50倍)、物理化学的な限界量(げっ歯類で2g/kg、非げっ歯類で1g/kg)。
- 投与経路は臨床投与経路のみ。
- 致死性を評価指標としない。
- 非GLP試験データも利用可能。ただし、ヒト試験が反復投与試験で支持されておらず、単回投与試験が唯一の試験という特殊な目的の場合(MD試験や米国での単回投与臨床試験)はGLPで実施。

急性毒性に関する情報は、第Ⅲ相試験の開始前までに入手すべき

急性毒性に関する情報の利用

- 医薬品の分類
 - 過量投与時の影響予測
- このようなデータは、通常、管理の行き届いた第Ⅰ相、第Ⅱ相試験では必要ない。

なお、

- 急性毒性に関する情報は用量漸増試験や短期間反復投与の用量設定試験から得られる。
- 通常の臨床試験は反復投与試験結果に基づいて実施される。
- 単回投与の早期探索的臨床試験の場合は単回投与毒性試験に基づいて行われる。この場合は、GLPに基づく信頼性の高い拡張型単回投与毒性試験データが必要。
- 過量投与の危険性が高い患者集団(例えば、うつ病、疼痛、認知症)での外来での試験の場合は別。

4. 反復投与毒性試験

- 原則として、2種のほ乳動物(1種は非げっ歯類)用いる。
- 毒性試験の期間は、原則として、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。
- 治療上の利益が明らかに示されている状況下では、個々の事例に応じて、臨床試験を反復投与毒性試験の期間を超えて延長することができる。

臨床試験実施のために推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床試験の期間	反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
単回	2週*	2週
~2週	2週	2週
~1ヶ月	1ヶ月	1ヶ月
~3ヶ月	3ヶ月	3ヶ月
~6ヶ月	6ヶ月	6ヶ月**
>6ヶ月	6ヶ月	慢性**

*: 米国では、2週間試験の代わりとして、検査項目を拡大した単回投与毒性試験を行うことにより、単回投与のヒト試験が認められている。

** : 3ヶ月を超える臨床試験の開始前に、非げっ歯類の6ヶ月投与試験結果が得られているべきである。更に、場合によっては、既に得られている毒性試験により認められる臨床での投与期間を超える前に、非げっ歯類での6ヶ月の試験結果が得られていれば良い。

非げっ歯類での最長投与期間が6ヶ月で良い状況

- 免疫原性あるいは不耐性の問題から、長期間の毒性試験が困難な場合
- 片頭痛、勃起不全あるいは単純ヘルペスの治療のように、臨床試験の期間としては6ヶ月を超えるが、短期間の薬物暴露を繰り返す場合
- がん再発のリスクを低減するために長期間投与される薬の場合
- 平均余命が短いと考えられる適用疾患に対する薬の場合

3極で販売申請を行うに際して必要とされる反復投与毒性試験の期間

臨床使用期間	反復投与毒性試験の最短投与期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
二週間まで	1ヶ月	1ヶ月
1ヶ月まで	3ヶ月	3ヶ月
3ヶ月まで	6ヶ月	6ヶ月
3ヶ月以上	6ヶ月	慢性毒性試験

5. ヒト初回投与量の算定

- 薬理学的な用量反応性や、薬理学的/毒性学的プロフィール及び薬物動態を含む、関連する全ての非臨床試験データを考慮し、決定すべき。
- 最適な動物種で実施された非臨床安全性試験で求められた無毒性量が、最も重要な情報となる。また、臨床試験の開始用量は、薬力学、分子としての特性、及び臨床試験のデザインといったさまざまな要因を考慮して設定する。
- 利用可能なアプローチの各々については、各極のガイドランスが参考となる。(日本には無い)
- 早期探索的臨床試験のデザインに推奨される開始用量の基準は別に示す。

6. 早期探索的臨床試験について

早期探索的臨床試験についてのICH-M3指針 (Step IV)

臨床試験の型	内容と用量範囲	実施に必要な非臨床試験
マイクロドーズ臨床試験 (アプローチ1)	総投与量を100 µg以下を単回あるいは分割して投与するもの。薬効量およびNOAELの1/100以上	1) 1つの動物種(通常げっ歯類)における臨床投与経路を用いた拡張型単回投与毒性試験(含TK, 1000倍の暴露) 2) 薬理作用についての適切な評価
マイクロドーズ臨床試験 (アプローチ2)	1回あたりの最高用量が100 µgで投与回数が5回以下(被験者あたり総投与量500 µg以下)の試験。薬効量およびNOAELの1/100以上	1) 1つの動物種(通常、げっ歯類)における臨床投与経路を用いた7日間反復投与毒性試験(含TK, 1000倍の暴露) 2) 非揮発性化合物の遺伝毒性に関する構造活性相関評価 3) 薬理作用についての適切な評価
準治療用量又は予定治療用量までの単回投与臨床試験 (アプローチ3)	準治療用量(薬理作用発現用量)又は治療用量までの単回投与。開始用量は各極の指針に従う。動物での毒性がヒトにおいてモニタリングが可能であり、可逆的ならば、NOAELでの暴露の1/2まで許容	1) げっ歯類及び非げっ歯類を用いた拡張型単回投与毒性試験(含TK) 2) 遺伝毒性試験(Ames試験) 3) 薬理プロファイル、適切な薬効薬理試験、安全性薬理試験コアバッテリー

早期探索的臨床試験についてのICH-M3指針 (Step IV)

臨床試験の型	内容と用量範囲	実施に必要な非臨床試験
反復投与臨床試験(アプローチ4)	最長14日間までの投与を、ヒトにおける薬物動態及び薬力学的特性を決定するために行うもの。臨床における最大用量を決定することを意図するものではない。 初回用量、AUC換算で、より感受性の高い種におけるNOAELの1/50以下	1) げっ歯類及び非げっ歯類における標準的な2週間反復投与毒性試験(含TK) 2) 用量設定は、最高用量にて予想される臨床AUCの倍数の暴露を基にする 3) 遺伝毒性試験(Ames試験及び染色体異常誘発試験) 4) 薬理プロファイル、適切な薬効薬理試験、安全性薬理試験コアバッテリー
反復投与臨床試験(アプローチ5)	最高用量。一般的にはNOAELでのAUCを超えない。 アプローチ4; 両種で毒性が見られない場合は低い方の最高暴露量の1/10まで。 アプローチ5; げっ歯類のNOAELでのAUCの1/2を超えない	1) げっ歯類を用いた標準的な2週間反復投与毒性試験(げっ歯類が適切な種であることが必要) 2) 非げっ歯類(n=3)を用いた最長3日間で、少なくとも予定臨床試験期間の試験。げっ歯類でのNOAELでの暴露での確認試験。 3) 遺伝毒性試験(Ames試験及び染色体異常誘発試験) 4) 薬理プロファイル、適切な薬効薬理試験、安全性薬理試験コアバッテリー

拡張型単回投与毒性試験とは？

動物: 哺乳類一種、雌雄 (適切な種を選ぶ)

投与経路: 予定臨床投与経路

投与用量: 臨床用量の1000倍(体表面積換算)を上限としても良い。

観察期間: 2週間

観察項目:

- 毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性について、用量及び時間との関連で観察し記録。
- 適切な時期(通常、投与翌日及び2週間後の観察期間終了時)に血液検査、血液生化学検査及び病理組織学的検査を行う。
- 最大無毒性量(NOAEL)及び最小毒性発現量を確立するか、又は適切な安全域(通常、体表面積換算で100倍以上。)を確立する。

7. 局所刺激性試験

- 一般毒性試験での投与部位の観察で検討可能
- 臨床投与経路以外の経路による限定的なヒトでの投与を可能とするには、単一の動物種を用いた単回投与による局所刺激性試験が適切である。
- 既存の毒性試験における全身暴露量(AUC及びCmax)が、臨床投与による予想暴露量を超えているのであれば、局所刺激性試験における評価項目は、一般状態ならびに適用部位の肉眼及び顕微鏡による観察に限定してよい。
- 新規の媒体を使用する場合には、媒体の局所刺激性を評価すべき。
- 非経口医薬品では、多くの患者が暴露される(例えば、第III相試験)より前に、誤って適用され得る部位の局所刺激性の評価を必要に応じて行うべきである(日とEU)(硬膜外投与薬に対する髄腔内投与試験では米国も実施)。

8. 遺伝毒性試験

- 臨床試験が単回投与に限られる場合に必要となる遺伝毒性試験は、通常、遺伝子突然変異に関する試験のみでよい。
- 臨床試験が反復投与の場合には、ほ乳類の試験系を用いた染色体損傷検出のための追加評価を実施する。
- 標準的な組合わせの遺伝毒性試験は第Ⅱ相試験の開始前に完了する。
- 陽性結果が得られた場合は、必要に応じて追加試験を実施し、臨床試験でのさらなる投与が適切であるかどうかを判断する。
- 早期探索的臨床試験に必要な遺伝毒性試験については別記。

9. がん原性試験

- がん原性試験が必要となる条件については、ICH S1Aを参照。
- 臨床適応を考慮してがん原性試験が推奨される場合は、販売承認申請までに完了する。
- がん原性のリスクが懸念され、その明確な理由がある場合には、臨床試験の実施前にがん原性試験成績を提出する。
- 臨床投与期間が長いというだけでは、懸念されるリスクの明確な理由とはならない。
- がん原性試験が推奨される場合であっても、重篤な疾患の治療のために開発された医薬品については、成人患者/小児患者用を問わず、販売承認後にがん原性試験の結論を出すことも良い。

10. 生殖毒性試験

卵巣毒性評価

- 卵巣毒性は詳細な組織学的検査で検出できる。
 - 2週間の投与期間で十分(例外:アルキル化剤のような細胞毒性物質)
昨年度要旨を報告。今年度はJ. Tox. Sci.特集号に掲載
 - 卵巣毒性の病理学的な知見 (decrease in follicles, increase in atretic follicles, etc) は雌の繁殖毒性パラメータ (irregular estrus cycle, pre-implantation loss)を反映している。
- MHLWとJPMAは、特別な場合を除き、2週間の反復投与毒性試験で適切な卵巣毒性の観察を行えば、繁殖毒性試験が行われなくとも、妊娠可能女性を第1相と第2相の臨床試験に組み込むことに同意。
- ICH M3 (R2)に反映

JPMAによる催奇形性試験予試験の予測性についての検討結果

2. Results - Predictability of DRF studies-

Summary

- Overall sensitivity of DRF study (teratogenic + non-teratogenic)
83% (90 out of 108) in rodents
80% (68 out of 85) in non-rodents
 - Sensitivity of DRF study (teratogenic)
malformations were detected in
53% (18 out of 34 studies) in rodents
57% (12 out of 21 studies) in non-rodents
- Any EFD toxicities were detected in
91% (31 out of 34 studies) in rodents
100% (21 out of 21 studies) in non-rodents

2. Results - Predictability of DRF studies – Sensitivity in combination analysis

Summary

- The Predictivity of preliminary or range-finding studies by the combination

96% (115 out of 136) for EFD toxicans

100% (44 out of 47) for teratogens

2 species is needed to increase the predictivity.

2. Results - Predictability of DRF studies – Influence of the observation items

The Predictivity of DRF studies by the combination of rodents and non-rodents studies

In the case study in which the embryo-fetal effects were evaluated only by embryo-fetal death and/or decreased fetal body weight

	Embryo-fetal developmental toxicans			Teratogens		
	No. of the compounds	No. of the positive compounds	Predictivity (%) ^c	No. of the compounds	No. of the positive compounds	Predictivity (%) ^c
Evaluation by full examination	54	50	93	21	20	95
Without visceral and skeletal exam	54	47	87	21	20	95

催奇形性試験実施時期

- 若い女性で避妊をしなかった時の第Ⅲ相試験での妊娠率は5/6,000メンス期間
- 避妊処置で90%位妊娠を減らせる。
- 予試験でのfalse negativeは約15%

→投与期間3ヶ月の第Ⅱ相試験で150人のWCBPがいるとすると、胎児が催奇形性物質に暴露される確率は
 $約0.0008 \times 3 \times 150 \times 0.1 \times 0.15 = 0.0054$

→催奇形性試験の本試験が行われていなくとも、特定条件下ならば妊娠可能女性を臨床試験に組み込んでよい。

11. 小児における臨床試験

- 小児患者を臨床試験に組み入れる場合には、通常、成人における臨床使用経験での安全性データを小児での臨床試験の前に入手しておく。(ただし、成人データがない場合もある。)
- 小児での臨床試験の開始前には、成熟動物を用いた適切な期間の反復投与毒性試験、安全性薬理コアバッテリー試験、標準的な組み合わせの遺伝毒性試験の成績を入手しておく。(成人と同じ)
- 年齢と性別に対応した生殖発生毒性試験も、直接的な毒性あるいは成長へのリスクについての情報を得るために重要である。例えば、胚/胎児発生毒性試験は男児あるいは思春期前の女児での臨床試験を実施するためには不要。
- 既存の動物及びヒトのデータが十分でないと判断された場合にのみ、幼若動物を用いた試験の実施を考慮する。
- 幼若動物での毒性試験は、通常、適切な1種の動物種で十分。可能であればげっ歯類を用いるが、非げっ歯類を用いた試験が適切な場合もある。

12. 小児における臨床試験(続き)

- 短期間の薬物動態試験(例えば、1から3回投与)を実施するためには、通常、幼若動物による毒性試験は重要でない。
- 短期間の反復投与による臨床試験を開始する前に、幼若動物を用いた試験成績が妥当かどうかを考慮する。
- 被験者の年齢と試験期間との関係は、幼若動物試験の必要性和実施時期を決定するために考慮すべき最も重要な事項の一つ。
- 長期間の臨床試験のために、幼若動物を用いた毒性の評価が必要な場合には、当該臨床試験を開始する前に完了する。
- 発育に対する懸念を検討するには、適切な動物(種及び週齢)を用い、妥当な評価項目が設定された慢性毒性試験(例えば、イヌの12ヶ月投与試験あるいはげっ歯類の6ヶ月投与試験)が有用である。
- がん原性試験の必要性は長期間の小児臨床試験を開始する前に判断する。但し、懸念すべき重大な事由がない限り、がん原性試験は小児の臨床試験を実施するためには必要ない。

13. 免疫毒性

- 全ての新規の医薬品について、標準的な毒性試験や、その試験で認められた免疫に関連する変化の重要性を踏まえて追加実施される免疫毒性試験によって、免疫毒性を引き起こす可能性を評価する。
- 追加の免疫毒性試験が必要とされた場合、試験は大規模な臨床試験(例えば第Ⅲ相試験)の投与前に完了しておく。

14. 光安全性試験

試験実施の妥当性及び試験実施のタイミングは、以下の項目を考慮して決定する。

- 1) 化合物分子の光化学的性質(例えば、光吸収性と光安定性)
- 2) 化学的に関連する化合物の光毒性情報
- 3) 組織分布
- 4) 光毒性を示唆する臨床又は非臨床所見。

光安全性試験(続き)

- リスクが強く懸念される場合には、外来患者を用いた臨床試験では適切な保護対策をとる。また、ヒトでのリスク及び追加試験の必要性に関する情報を得るために、非臨床での皮膚や眼への分布を検討する。
- 光毒性に関する実験的評価(インビトロ又はインビボの非臨床試験あるいは臨床試験)が適切な場合には、大規模臨床試験(第Ⅲ相試験)の開始前に実施する。
- 非臨床又は臨床試験において光毒性を直接評価することも可能である。結果が陰性ならば、開発早期における眼/皮膚への分布の評価や臨床における保護対策は必要ない。
- 光がん原性のリスクが示唆された場合でも、リスクは、ICや添付文書での警告などによって、通常、適切に管理できる。

15. 薬物乱用に関する試験

- 中枢神経系作用薬については、評価の必要性を検討する。
 - 非臨床試験は、臨床評価のデザイン、薬物分類、製品情報に役立つもので、開発初期に得られるPK/PDプロファイル、化学構造、受容体結合プロファイル、行動/症状観察所見も有用であり、通常ヒトに最初に投与する前までに入手可能。
 - 乱用の可能性なしさらなる試験は不要
 - 乱用の可能性あり→大規模臨床試験(例えば、第Ⅲ相試験)の前に、追加非臨床試験を推奨。
 - なるべく、げっ歯類を用いる。霊長類は、ヒトでの乱用性を予測し得ると考える明確な根拠があり、げっ歯類のモデルは不適切である場合に利用。
- 追加非臨床試験:
- 薬物弁別試験、薬物自己投与試験、退薬症候。
 - 最高用量は、予測臨床治療用量での暴露の数倍相当量まで。

16. 配合剤のための非臨床試験

状況

- (1) 後期開発ステージにある被験薬の2つ以上の組み合わせ
後期開発ステージとは、十分な臨床経験があるステージ(第Ⅲ相臨床試験中あるいは市販後)と定義
- (2) 後期開発ステージにある1つ以上の被験薬と早期開発ステージにある1つ以上の被験薬との組み合わせ
早期開発ステージとは、限定された臨床経験しかないステージ(第Ⅱ相あるいはそれ以前)と定義
- (3) 2つ以上の早期開発ステージにある被験薬の組み合わせ。

(1) 後期開発ステージにある被験薬の組み合わせ

- 臨床での十分な併用投与経験があり、毒性学的に大きな懸念(例えば、毒性標的器官の類似)がない場合は、一般的に臨床試験あるいは販売のための配合剤としての毒性試験は必要ない。
- 毒性学的に重要な懸念があり、試験を実施する場合は、一般的に配合剤の臨床試験が実施される前に完了する。
- 臨床での併用投与の経験が十分ではないが、得られているデータに基づく毒性学的な懸念がない場合は、通常、小規模かつ比較的短期間の臨床試験(例えば、3ヶ月までの第Ⅱ相臨床試験)を実施するためには、配合剤の非臨床試験は必要ない。大規模あるいは長期間の臨床試験前や販売前には試験の実施が推奨される。

(2) 後期開発ステージにある被験薬と早期開発ステージにある被験薬との組み合わせ

- 毒性学的に有意な懸念がなければ、1ヶ月までのPOC臨床試験を実施するためには、配合剤の毒性試験は必要ない。
- 配合剤の臨床試験は、個々の被験薬について過去に実施された臨床試験期間より長くなってはならない。
- より後期の開発ステージあるいはより長期間の臨床試験を実施するためには、配合剤の非臨床毒性試験を実施する。

(3) 早期開発ステージにある 被験薬同士の組み合わせ。

- 臨床試験の前に、配合剤の非臨床毒性試験を実施。
- 個々の被験薬についての非臨床試験が既に完了しており、配合剤の非臨床毒性試験が必要な場合、毒性試験の期間は、最長を90日として臨床試験期間に相当する期間とする。
- 販売のためには、90日間の配合剤の毒性試験が必要であるが、予定されている臨床使用期間によっては、90日より短くともよい。
- 適切な動物種1種について実施する。予期せぬ毒性が確認された場合には、追加試験が必要な場合がある。
- 個々の被験薬について開発のための非臨床試験が実施されておらず、個々の薬剤が配合剤としてのみ用いられる場合は、非臨床毒性試験の全てを配合剤のみを用いて実施することが適切な場合がある。

(3) 早期開発ステージにある 被験薬同士の組み合わせ(続き)

- 遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が実施されている場合には、臨床試験の実施や販売承認のための配合剤を用いた試験の実施は必要ない。
- 個々の成分を用いた試験で胚／胎児発生へのリスクが示されている場合には、ヒト発生への有害影響の可能性がすでに同定されており、配合剤を用いた試験は推奨されない。
- いずれの成分についてもヒト発生へのリスクがないことが示されている場合には、配合剤とすることでヒトに有害影響を生じる懸念がない限り、配合剤を用いた胚／胎児発生への影響評価は不要。
- 配合剤を用いた胚／胎児発生毒性試験が必要と考えられる場合には、配合剤の試験を販売承認申請前に実施する。

ご静聴ありがとうございました。

**INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR
HUMAN USE**

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF
HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR
PHARMACEUTICALS**

M3(R2)

Recommended for adoption at step 4 of the ICH process on June 11, 2009 by the
ICH Steering Committee

This guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and the United States.

GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS

ICH Consensus Guideline

Having reached Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on June 11, 2009, this guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH.

TABLE OF CONTENTS

1.	INTRODUCTION	1
1.1	Objectives of the Guideline	1
1.2	Background	1
1.3	Scope of the Guideline	1
1.4	General Principles	2
1.5	High Dose Selection for General Toxicity Studies	3
2.	PHARMACOLOGY STUDIES	5
3.	TOXICOKINETIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES.....	5
4.	ACUTE TOXICITY STUDIES.....	5
5.	REPEATED-DOSE TOXICITY STUDIES	6
5.1	Clinical Development Trials	6
5.2	Marketing Authorization	8
6.	ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN.....	8
7.	EXPLORATORY CLINICAL TRIALS.....	9
7.1	Microdose Trials	9
7.2	Single-Dose Trials at Sub-therapeutic Doses or into the Anticipated Therapeutic Range.....	10
7.3	Multiple Dose Trials.....	10
8.	LOCAL TOLERANCE STUDIES	18
9.	GENOTOXICITY STUDIES.....	18
10.	CARCINOGENICITY STUDIES	19
11.	REPRODUCTION TOXICITY STUDIES	19