
10. CARCINOGENICITY STUDIES

Conditions relevant for carcinogenicity testing are discussed in the ICH S1A document (Ref. 11). If carcinogenicity studies are recommended for the clinical indication, they should be conducted to support the marketing application. Only in circumstances where there is a significant cause for concern for carcinogenic risk should the study results be submitted to support clinical trials. A long clinical study duration alone is not considered to be a significant cause for concern.

For pharmaceuticals developed to treat certain serious diseases for adults or pediatric patients, carcinogenicity testing, if recommended, can be concluded post-approval.

11. REPRODUCTION TOXICITY STUDIES

Reproduction toxicity studies (Ref. 3) should be conducted as is appropriate for the population that is to be exposed.

11.1 Men

Men can be included in Phase I and II trials before the conduct of the male fertility study since an evaluation of the male reproductive organs is performed in the repeated-dose toxicity studies (Note 2).

A male fertility study (Ref. 3) should be completed before the initiation of large scale or long duration clinical trials (e.g., Phase III trials).

11.2 Women Not of Childbearing Potential

Women not of childbearing potential (i.e., permanently sterilised, postmenopausal) can be included in clinical trials without reproduction toxicity studies if the relevant repeated-dose toxicity studies (which include an evaluation of the female reproductive organs) have been conducted. Postmenopausal is defined as 12 months with no menses without an alternative medical cause.

11.3 Women of Childbearing Potential

For women of childbearing potential (WOCBP) there is a high level of concern for the unintentional exposure of an embryo or fetus before information is available concerning the potential benefits versus potential risks. The recommendations on timing of reproduction toxicity studies to support the inclusion of WOCBP in clinical trials are similar in all ICH regions.

It is important to characterize and minimize the risk of unintentional exposure of the embryo or fetus when including WOCBP in clinical trials. One approach to achieve this objective is to conduct reproduction toxicity studies to characterize the inherent risk of a drug and take appropriate precautions during exposure of WOCBP in clinical trials. A second approach is to limit the risk by taking

precautions to prevent pregnancy during clinical trials. Precautions to prevent pregnancy include pregnancy testing (e.g., based on the β -subunit of HCG), use of highly effective methods of birth control (Note 3), and study entry only after a confirmed menstrual period. Testing for pregnancy during the trial and subject education should be sufficient to ensure compliance with the measures designed to prevent pregnancy during the period of drug exposure (which could exceed the length of study). To support these approaches, informed consent should be based on any known pertinent information related to reproduction toxicity, such as a general assessment of potential toxicity of pharmaceuticals with related structures or pharmacological effects. If no relevant reproductive information is available, the potential for unidentified risks to the embryo or fetus should be communicated.

In all ICH regions, WOCBP can be included in early clinical trials without non-clinical developmental toxicity studies (e.g., embryo-fetal studies) in certain circumstances. One circumstance could be intensive control of pregnancy risk over short duration (e.g., 2 weeks) clinical trials. Another circumstance could be where there is a predominance of the disease in women and the objectives of the clinical trial cannot be effectively met without inclusion of WOCBP and there are sufficient precautions to prevent pregnancy (see above).

Additional considerations for the conduct of studies in WOCBP without the non-clinical developmental toxicity studies include knowledge of the mechanism of action of the agent, the type of pharmaceutical agent, the extent of fetal exposure or the difficulty of conducting developmental toxicity studies in an appropriate animal model. For example, for monoclonal antibodies for which embryo-fetal exposure during organogenesis is understood to be low in humans based on current scientific knowledge, the developmental toxicity studies can be conducted during Phase III. The completed reports should be submitted with the marketing application.

Generally, where appropriate preliminary reproduction toxicity data are available (see Note 4) from two species, and where precautions to prevent pregnancy in clinical trials (see above) are used, inclusion of WOCBP (up to 150) receiving investigational treatment for a relatively short duration (up to 3 months) can occur before conduct of definitive reproduction toxicity testing. This is based on the very low rate of pregnancy in controlled clinical trials of this size and duration (see Note 5), and the ability of adequately designed preliminary studies to detect most developmental toxicity findings that could raise concern for enrolment of WOCBP in clinical trials. The number of WOCBP and the duration of the study can be influenced by characteristics of the population that alter pregnancy rates (e.g., age, disease).

In the United States, assessment of embryo-fetal development can be deferred until before Phase III for WOCBP using precautions to prevent pregnancy in clinical trials (see above). In the EU and Japan, other than the situations described in the above paragraphs, definitive nonclinical developmental toxicity studies should be completed before exposure of WOCBP.

In all ICH regions, WOCBP can be included in repeated-dose Phase I and II trials before conduct of the female fertility study since an evaluation of the female reproductive organs is performed in the repeated-dose toxicity studies (Note 2). Nonclinical studies that specifically address female fertility (Ref. 3) should be completed to support inclusion of WOCBP in large-scale or long-duration clinical trials (e.g., Phase III trials).

In all ICH regions, the pre-postnatal development study should be submitted for marketing approval.

All female reproduction toxicity studies (Ref. 3) and the standard battery of genotoxicity tests (Ref. 10) should be completed before inclusion, in any clinical trial, of WOCBP not using highly effective birth control (see Note 3) or whose pregnancy status is unknown.

11.4 Pregnant Women

Before the inclusion of pregnant women in clinical trials, all female reproduction toxicity studies (Refs. 3) and the standard battery of genotoxicity tests (Ref. 10) should be conducted. In addition, safety data from previous human exposure should be evaluated.

12. CLINICAL TRIALS IN PEDIATRIC POPULATIONS

When pediatric patients are included in clinical trials, safety data from previous adult human experience would usually represent the most relevant information and should generally be available before initiation of pediatric clinical trials. The appropriateness and extent of adult human data should be determined on a case-by-case basis. Extensive adult experience might not be available before pediatric exposures (e.g., for pediatric-specific indications).

Results from repeated-dose toxicity studies of appropriate duration in adult animals (see Table 1), the core safety pharmacology package, and the standard battery of genotoxicity tests should be available before initiation of trials in pediatric populations. Reproduction toxicity studies relevant to the age and gender of the pediatric patient populations under study can also be important to provide information on direct toxic or developmental risks (e.g., fertility and pre-postnatal developmental studies). Embryo-fetal developmental studies are not critical to support clinical studies for males or prepubescent females.

The conduct of any juvenile animal toxicity studies should be considered only when previous animal data and human safety data, including effects from other drugs of the pharmacological class, are judged to be insufficient to support pediatric studies. If a study is warranted, one relevant species, preferably rodent, is generally considered adequate. A study in a non-rodent species can be appropriate when scientifically justified.

Generally, juvenile animal toxicity studies are not considered important for short-term PK studies (e.g., 1 to 3 doses) in pediatric populations.

Depending on the therapeutic indication, age of the pediatric population, and safety data from adult animal and human exposure, the appropriateness of obtaining juvenile animal study results before initiation of short-duration multiple-dose efficacy and safety trials should be considered. The age of the trial participants in relation to the duration of the clinical study (i.e. the fraction of a developmental period of concern during which clinical study participants are exposed) is among the most important considerations. This evaluation can determine whether juvenile animal studies are warranted and, if warranted, their timing in relation to clinical trials.

For long-term clinical trials in pediatric populations when an assessment of juvenile animal toxicity is recommended, the nonclinical studies should be completed before the initiation of the trials.

There can be cases where a pediatric population is the primary population and existing animal studies have identified potential developmental concerns for target organs (toxicology or pharmacology). In some of these cases long-term juvenile animal toxicity testing can be appropriate. A chronic study initiated in the appropriate age and species with the relevant end points to address this developmental concern (e.g., 12 months duration in dog or 6 month in rodent) can be appropriate. A 12-month study can cover the full development period in the dog. For either species, this design could be adapted to replace the corresponding standard chronic study and a separate juvenile animal study in some circumstances.

The appropriateness of carcinogenicity testing should be addressed before long-term exposure in pediatric clinical trials. However, unless there is a significant cause for concern (e.g., evidence of genotoxicity in multiple tests, or concern for pro-carcinogenic risk based on mechanistic considerations or findings from general toxicity studies), carcinogenicity studies are not recommended to support the conduct of pediatric clinical trials.

13. IMMUNOTOXICITY

As stated in the ICH S8 guidance (Ref. 14), all new human pharmaceuticals should be evaluated for the potential to produce immunotoxicity using standard toxicity studies and additional immunotoxicity studies conducted as appropriate based on a weight-of-evidence review, including immune-related signals from standard toxicity studies. If additional immunotoxicity studies are indicated, these should be completed before exposure of a large population of patients (e.g., Phase III).

14. PHOTOSAFETY TESTING

The appropriateness or timing of photosafety testing in relation to human exposure should be influenced by: 1) the photochemical properties (e.g.,

photoabsorption and photostability) of the molecule, 2) information on the phototoxic potential of chemically related compounds, 3) tissue distribution, and 4) clinical or nonclinical findings indicative of phototoxicity.

An initial assessment of phototoxic potential based on a drug's photochemical properties and pharmacological/chemical class should be performed. If assessment of all the available data and the proposed clinical plan indicates a potential for a significant human phototoxicity risk, appropriate protective measures should be taken during outpatient clinical studies. In addition, a subsequent evaluation of the nonclinical drug distribution to skin and eye should be completed to inform further on the human risk and the need for further testing. Then, if appropriate, an experimental evaluation (nonclinical, *in vitro* or *in vivo*, or clinical) of phototoxic potential should be undertaken before exposure of large numbers of subjects (Phase III).

Alternatively, instead of the above stepwise approach, a direct assessment of phototoxic potential in a nonclinical or clinical study can be undertaken. If this study is negative, an early assessment of eye/skin distribution studies and clinical protective measures are not called for.

If the phototoxicity assessment indicates a potential photocarcinogenic risk, the risk can usually be adequately managed in patients by protective measures including a warning statement in the informed consent for clinical trials and in product information for marketing (Note 6).

15. NONCLINICAL ABUSE LIABILITY

For drugs that produce central nervous system activity, regardless of therapeutic indication, it should be considered whether or not an evaluation of abuse liability is warranted. Nonclinical studies should support the design of clinical evaluations of abuse potential, classification/scheduling by regulatory agencies, and product information. There are regional guidance documents on the conduct of nonclinical abuse liability assessment that can be helpful in designing specific abuse liability packages.

Nonclinical data collected early in the drug development process can be useful in identification of early indicators of abuse potential. These early indicators would typically be available before first human dose and include the PK/PD profile to identify the duration of action, similarity of chemical structure to known drugs of abuse, receptor binding profile, and behavioural/clinical signs from *in vivo* nonclinical studies. When no abuse potential is apparent from these early studies, extensive testing in nonclinical abuse liability models might not be warranted. Generally, if the active substance shows signals associated with known abuse liability patterns or the active substance has a novel mechanism of action on the central nervous system, further nonclinical studies are recommended to support large clinical trials (e.g., Phase III).

When the metabolite profile and the target for drug activity in rodent are consistent with that of human, the nonclinical abuse liability evaluations should be conducted in rodents. Nonhuman primates should be reserved only for those limited cases where there is clear evidence that they would be predictive of human abuse liability and the rodent model is inadequate. Three types of studies are often completed to evaluate the potential for abuse liability: drug discrimination, self-administration of the compound, and an assessment of withdrawal. When conducted, studies of drug discrimination and self-administration are generally stand-alone. Assessments of withdrawal can sometimes be incorporated within the design of the reversibility arm of a repeated-dose toxicity study. A maximum dose that produces a plasma concentration several-fold higher than that obtained at the therapeutic clinical dose is considered appropriate for these nonclinical abuse assessments.

16. OTHER TOXICITY STUDIES

Additional nonclinical studies (e.g., to identify potential biomarkers, to provide mechanistic understanding) can be useful if previous nonclinical or clinical findings with the product or related products have indicated special safety concerns.

The approaches for qualifying impurities and degradants are outlined in ICH Guidelines Q3A and Q3B (Refs. 12 and 13). If specific studies are warranted to qualify an impurity or degradant, generally these studies are not warranted before Phase III, unless there are changes that result in a significant new impurity profile (e.g., a new synthetic pathway, a new degradant formed by interactions between the components of the formulation). In these latter cases, appropriate qualification studies can be warranted to support Phase II or later stages of development.

17. COMBINATION DRUG TOXICITY TESTING

This section covers combination drugs that are intended to be co-packaged or administered in a single dosage form ('fixed formulation'). The principles outlined can also apply when developing products that will have product information recommendations for co-use with a specific drug, even if not in a fixed combination, and for which there is minimal clinical information regarding the combination.

Combinations covered might involve: (1) two or more late stage entities (defined as compounds with significant clinical experience (i.e. from Phase III studies and/or post marketing)); (2) one or more late stage entity(ies) and one or more early stage entities (defined as compounds with limited clinical experience (i.e. Phase II studies or less)); or (3) more than one early stage entity.

For most combinations which involve two late stage entities and for which there is adequate clinical experience with co-administration, combination toxicity studies would generally not be recommended to support clinical studies or marketing unless there is significant toxicological concern (e.g., similar target organ toxicity). This concern would be modified depending on the margins of safety and the ability to monitor the adverse effects in humans. If a study is being conducted to address a cause for significant toxicological concern it should generally be completed before carrying out clinical studies with the combination.

Where there are two late stage products for which there is not adequate clinical experience with co-administration, but there are no causes for significant toxicological concern based on the available data, nonclinical combination studies generally are not recommended to support small-scale, relatively short-duration clinical studies (e.g., Phase II studies of up to 3 months duration). Nonclinical combination studies, however, are recommended before large-scale or long-term combination trials, as well as for marketing.

For combinations of an early stage entity(ies) with clinical experience with a late stage entity(ies), for which there is no significant toxicological concern, combination toxicity studies are not recommended to support clinical proof-of-concept studies of up to one-month duration. The clinical study of the combination should not be longer than the clinical experience of the individual entities. Later stage or longer duration clinical studies should be supported by a nonclinical combination toxicity study.

For combinations of two early stage entities, nonclinical combination toxicity studies are recommended to support clinical trials.

Provided complete nonclinical development programs are being conducted on the individual entities and a nonclinical combination toxicity study is warranted to support combination clinical trials, the duration of the combination study should be equivalent to that of the clinical trial, up to a maximum duration of 90 days. A 90-day combination toxicity study would also support marketing. A combination toxicity study of shorter duration can also support marketing, depending on the duration of the intended clinical use.

The design of the nonclinical studies recommended to characterize the combination will depend on the pharmacological, toxicological and PK profiles of the individual entities, the treatment indication(s), the intended patient population, and the available clinical data.

Combination nonclinical studies should generally be limited to a single relevant species. If unexpected toxicity is identified, additional testing can be appropriate.

When complete nonclinical development programs are not conducted on the individual entities, then a complete nonclinical toxicology program with the

combination only can be appropriate, provided that the individual agents are only intended for use in combination.

Combination genotoxicity, safety pharmacology, or carcinogenicity studies generally are not recommended to support clinical trials or marketing if the individual agents have been tested according to current standards. In those cases where the patient population includes WOCBP and studies with the individual agent(s) have shown findings indicative of embryo-fetal risk, combination studies are not recommended as a potential human developmental hazard has already been identified. If nonclinical embryo-fetal studies have indicated that neither agent poses a potential human developmental risk, combination studies are not recommended unless concerns exist, based on the properties of individual components, that their combination could give rise to a hazard for humans. In circumstances when the individual agents have been tested in embryo-fetal studies but embryo-fetal studies of the drug combination are warranted, the study(ies) of the combination should be available to support the marketing application.

18. CONTINUING EFFORTS TO IMPROVE HARMONIZATION

It is recognised that significant advances in harmonisation of the timing of nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals have already been achieved and are detailed in this guideline. However, differences remain in a few areas. Regulators and industry will continue to consider these differences and work towards further improving the drug development process.

19. ENDNOTES

Note 1: In this document “exposure” generally means group mean AUC. In some circumstances (e.g., if the compound or compound class is known to produce acute functional cardiovascular changes or central nervous system-related clinical signs) it might be appropriate to base the exposure margin on group mean C_{max} values rather than AUC.

Note 2: An assessment of male and female fertility by thorough standard histopathological examination on the testis and ovary in a repeated-dose toxicity study (generally rodent) of at least 2-week duration is considered to be as sensitive as fertility studies in detecting toxic effects on male and female reproductive organs (Refs. 3, 15, 16).

Note 3: Highly effective methods of birth control are defined as those, alone or in combination, that result in a low failure rate (i.e. less than 1% per year) when used consistently and correctly. For subjects using a hormonal contraceptive method, information regarding the product under evaluation and its potential effect on the contraceptive should be addressed.

Note 4: A preliminary embryo-fetal study useful for this purpose is one with adequate dose levels; that includes assessment of fetal survival, body weight and external and visceral examinations; that uses a minimum of six dams per group; and that has dams treated over the period of organogenesis. This preliminary nonclinical study should be conducted under high-quality scientific standards with data collection records readily available or under GLP conditions.

Note 5: The pregnancy rate of women initially attempting to become pregnant is ~17% per menstrual cycle. Pregnancy rates estimated from Phase III studies conducted in WOCBP were observed to be <0.1% per menstrual cycle. During these studies, subjects were encouraged to avoid pregnancy and measures were instituted to prevent pregnancy. Survey information from earlier Phase II studies suggests that the pregnancy rates were lower than in Phase III studies but the extent of further reduction could not be estimated due to the limited number of women enrolled. Based on the above Phase III experience, Phase II trials enrolling 150 WOCBP for 3 months are estimated to result in significantly less than 0.5 pregnancies per pharmaceutical under development.

Note 6: Testing for photocarcinogenicity in rodents using currently available models (e.g. hairless rodent) is not considered useful in support of pharmaceutical development and generally is not recommended. If the phototoxicity assessment suggests a potential photocarcinogenic risk and an appropriate assay becomes available, the study should usually be completed before marketing and the results should be considered in the human risk assessment.

20. REFERENCES

1. ICH Topic S6 Document "Safety Studies for Biotechnological Products"
2. ICH Topic E8 Document "General Considerations for Clinical Trials"
3. ICH Topic S5(R2) Document "Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility"
4. ICH Topic S1C(R2) Document "Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals"
5. ICH Topic S7A Document "Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals"
6. ICH Topic S7B Document "Nonclinical Evaluation of QT Interval Prolongation"
7. ICH Topic S3A Document "Note for Guidance on Toxicokinetics-The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies"
8. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, (May 2007) "Challenging Requirements for Acute Toxicity Studies: Workshop Report"

-
9. Robinson, S., Delongas, J.L., Donald, E., Dreher, D., Festag, M., Kervyn, S., Lampo, A., Nahas, K., Nogues, V., Ockert, D., Quinn, K., Old, S., Pickersgill, N., Somers, K., Stark, C., Stei, P., Waterson, L., Chapman, K. A European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in pharmaceutical drug development, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50, 345-352 (2008)
 10. ICH Topic S2B Document “Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals”
 11. ICH Topic S1A Document “Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals”
 12. ICH Topic Q3A(R2) Document “Impurities in New Drug Substances”
 13. ICH Topic Q3B(R2) Document “Impurities in New Drug Products”
 14. ICH Topic S8 Document “Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals”
 15. Sakai, T., Takahashi, M., Mitsumori, K., Yasuhara, K., Kawashima, K., Mayahara, H., Ohno, Y. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated-dose toxicity studies in rats. Overview of the studies. *J. Toxicol. Sci.* 25, 1-21 (2000)
 16. Sanbuissho, A., Yoshida, M., Hisada, S., Sagami, F., Kudo, S., Kumazawa, T., Ube, M., Komatsu, S., Ohno, Y. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity by repeated-dose and fertility studies in female rats. *J. Toxicol. Sci.* 34, SP1-SP22 (2009)

医薬品の臨床試験及び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

ICH Consensus Guideline

目次

1.	緒言	3
1.1	ガイダンスの目的	3
1.2	背景	3
1.3	ガイダンスの適用範囲	3
1.4	一般原則	4
1.5	一般毒性試験のための高用量選択	4
2.	薬理試験	7
3.	トキシコキネティクス及び薬物動態試験	7
4.	急性毒性試験	7
5.	反復投与毒性試験	8
5.1	臨床開発	8
5.2	販売承認	9
6.	ヒト初回臨床投与量の算出	10
7.	早期探索的臨床試験	10
7.1	マイクロドーズ臨床試験	11
7.2	準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験	11
7.3	反復投与臨床試験	11
8.	局所刺激性試験	19
9.	遺伝毒性試験	19
10.	がん原性試験	19
11.	生殖発生毒性試験	20
11.1	男性	20
11.2	妊娠の可能性のない女性	20
11.3	妊娠可能な女性	20
11.4	妊婦	21
12.	小児における臨床試験	22
13.	免疫毒性	23

14.	光安全性試験	23
15.	薬物乱用に関する非臨床試験	23
16.	その他の毒性試験	24
17.	配合剤のための非臨床試験	24
18.	ハーモナイゼーションの進展に向けて	26
19.	後注	26
20.	参考文献	27

略語一覧

AUC	Area Under the Curve 曲線下面積
Cmax	Maximum Plasma Concentration 最高血漿中濃度
EU	European Union 欧州連合
GLP	Good Laboratory Practices 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCG	Human Chorionic Gonadotropin ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	Human Immunodeficiency Virus ヒト免疫不全ウイルス
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
i.v.	Intravenous 静脈内
MFD	Maximum Feasible Dose 投与可能な最大用量
MTD	Maximum Tolerated Dose 最大耐量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level 無毒性量
PET	Positron Emission Tomography ポジトロン断層撮影
PK	Pharmacokinetics 薬物動態
PD	Pharmacodynamics 薬力学
SAR	Structure-Activity Relationship 構造活性相関
siRNA	Small Interfering RNA 短（小分子）干渉RNA
WOCBP	Women of Childbearing Potential 妊娠可能な女性

医薬品の臨床試験及び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

1. 緒言

1.1 ガイダンスの目的

本文書の目的は、ヒト臨床試験の範囲と期間に応じて、また、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。

各種非臨床安全性試験のガイダンスのハーモナイゼーションによって、現在の要求事項が明らかにされ、実質的な相違が各地域間に存在する可能性が減少すると期待される。

このガイダンスは、臨床試験の実施時期を適正化し、3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って動物の使用を抑え、医薬品開発のための資源の有効利用に資するであろう。本ガイダンスでは論じていないが、安全性評価のための新しいインビトロ代替法の利用について考慮すべきである。これらの代替法は、バリデーションが完了し、全てのICH規制当局によって認められれば、現在の標準試験法の代わりに利用可能である。

本ガイダンスによって、安全で倫理にかなった医薬品の開発が促進され、新医薬品を一層早く利用できるようになるであろう。

1.2 背景

この改訂ガイダンスにおける提言は、欧州連合（EU）、日本、そして米国において臨床開発の各段階を実施するのに必要な非臨床安全性試験の範囲をさらに調和させるものである。本ガイダンスは、臨床試験の実施及び販売承認を行うために必要な非臨床安全性試験の種類と期間、そして実施時期についての合意事項を示すものである。

1.3 ガイダンスの適用範囲

医薬品の販売承認のための非臨床安全性評価には、通常、薬理試験、一般毒性試験、トキシコキネティクス及び非臨床薬物動態試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験がある。懸念すべき特別な理由がある場合や長期間の使用を目的とした医薬品の場合には、がん原性の評価も含まれる。その他、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べきである。本ガイダンスでは非臨床安全性試験の必要性や実施される臨床試験との関係が示されている。

本文書は、医薬品開発において通常起こり得る状況に適応されるものであり、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 (1) のための、適切な非臨床安全性試験はICH S6 に沿って決定されるべきである。バイオテクノロジー応用医薬品については、本ガイダンスは、臨床開発に関連する非臨床試験の実施時期に関してのみの指針となる。

開発中の医薬品が、現在治療法のない生命を脅かす疾病又は重篤な疾病（例えば末期がん、抵抗性HIV感染症及び先天的酵素欠損症）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、それらを参考にすべきである。

1.4 一般原則

医薬品の開発プロセスは、動物及びヒトから得られた有効性及び安全性情報の評価を行いながら、段階的に進めるものである。非臨床安全性評価の主たる目的は、標的臓器、用量依存性、暴露との関係、及び適切な場合には回復性についての毒性の特徴を明らかにすることである。これらの情報は、初めてヒトを対象とした治験を行う際の安全な初回投与量と用量範囲を推定する上で、また臨床で有害作用をモニターするためのパラメータを明らかにするために用いられる。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。

臨床試験を実施するのは、医薬品の有効性及び安全性を明らかにするためであり、最初は比較的低い全身暴露量で少数の被験者を対象として行われる。引き続き実施される臨床試験では、通常、投与期間が延長され、対象患者数も増加する。臨床試験の拡大は、先行する臨床試験で十分な安全性が実証されていることに加えて、臨床開発の進行と並行して実施される非臨床安全性試験からの追加情報に基づいて行われるべきである。

臨床又は非臨床試験でみられた重篤な有害所見は、臨床試験の継続に影響することがある。臨床的意義を包括的に捉えた上で、これらの有害所見を評価し、追加の非臨床試験ないし臨床試験の必要性やデザインを決定すべきである。

臨床試験が行われる各段階を表す用語は、各地域により異なっている。本文書で使用する用語は、主にICH E8で定義されている (2)。しかしながら、臨床試験の各段階を区別しない傾向が広がっていることから、本文書では、場合によっては、非臨床試験と関連付ける臨床試験を（訳注：臨床各相ではなく）臨床試験の期間、対象被験者の数、また、被験者の特性によっても区別している。

1.5 一般毒性試験のための高用量選択

一般的に、毒性試験においては、最大耐量 (MTD) までの用量を用いることにより、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。全ての毒性試験でMTDを求める必要はない。また、MTDと同等に適切な限界量としては、十分に高倍数の全身暴露量が得られ

る用量、暴露の飽和が起こる用量、又は投与可能な最大用量（MFD）がある。これらの限界量（詳細は下記及び図1を参照）を設けることで、臨床での安全性予測に有用でない（高）用量を動物に投与することを避けることができる。生殖発生毒性試験やがん原性試験のデザインにおいては、すでに限界量や限界暴露量が推奨されており、この考えと一致するものである（3、4）。

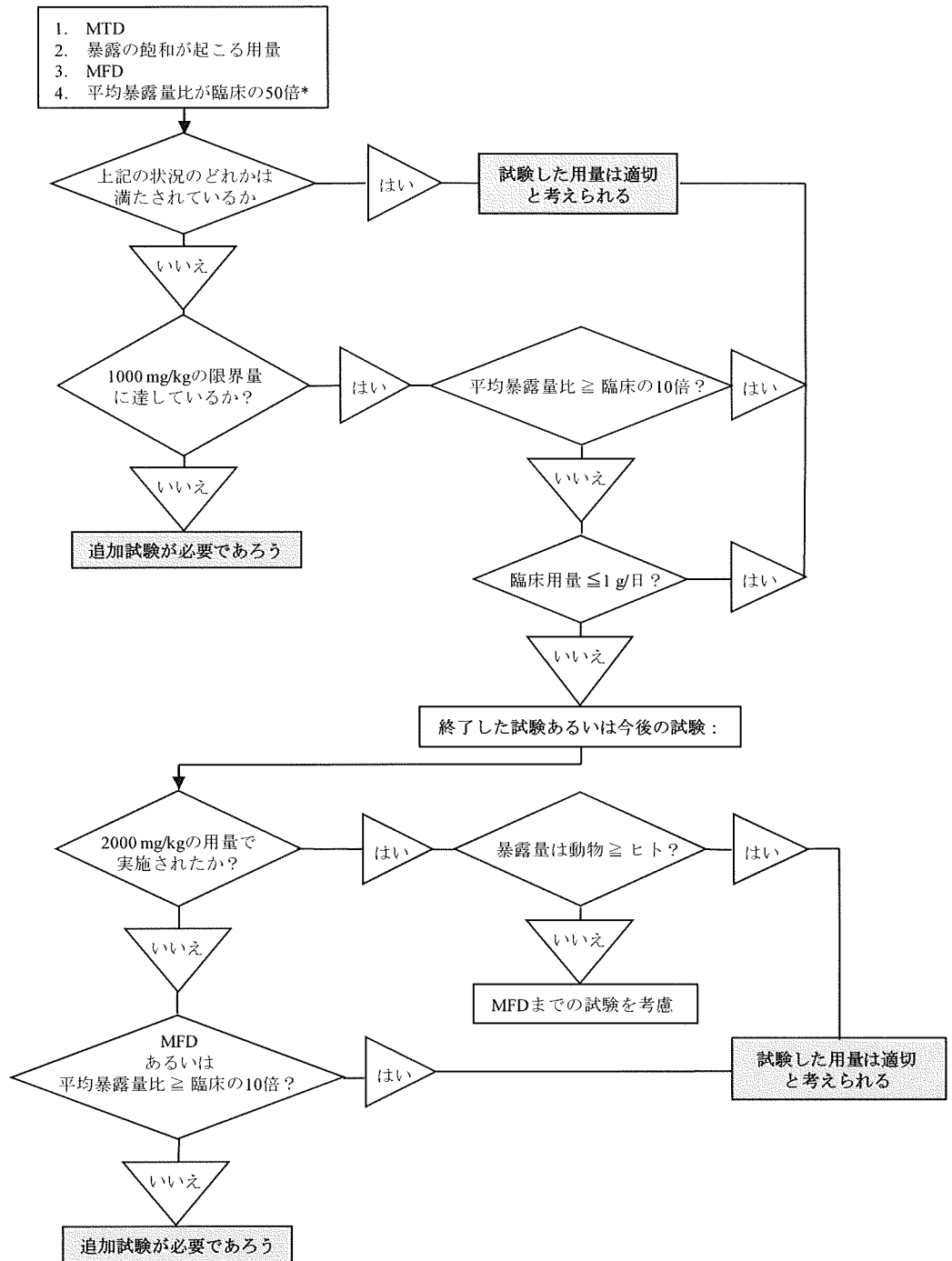
急性、亜急性及び慢性毒性試験での投与量の限界量は、以下で述べるものを除く全ての場合で、げっ歯類及び非げっ歯類ともに1000 mg/kg/日が適切であると考えられる。1000 mg/kg/日の投与量での平均暴露量が臨床における暴露量の10倍未満で、かつ、臨床用量が1 g/日を超えるような場合は、毒性試験の投与量は10倍の暴露量、2000 mg/kg/日あるいはMFDのうちより低い用量を限界量とすべきである。2000 mg/kg/日の投与量での暴露量が臨床における暴露量に達しないような稀な状況では、MFDまでのより高い用量を考慮すべきである。

一般的に、臨床における暴露量に対して50倍の暴露量（通常、母薬物の、あるいはプロドラッグでは薬理活性物質のAUCの群平均値（注1）に基づく）に達する投与量は、いかなる動物種を用いた急性及び反復投与毒性試験においても、最高用量として認められる。

限界量として50倍の暴露量を用いる場合、米国における第Ⅲ相試験を実施するためには、通常、少なくとも1種で用量制限毒性を明らかにする必要がある。そうではない場合には、1000 mg/kgの限界量、MFDあるいはMTDのうち最も低い投与量を用いる1種における1ヶ月以上の毒性試験が推奨される。しかしながら、このような試験は、より短期間投与の試験において50倍の暴露量に達する投与量よりも高い用量で用量制限毒性が示される場合には、個々の事例に応じて不要とされることもある。

遺伝毒性の指標が一般毒性試験に組み込まれる場合には、適切な最高用量はMFD、MTDあるいは1000 mg/kg/日の限界量に基づいて設定されるべきである。

図1 一般毒性試験で推奨される最高用量の選択



*米国の場合、1.5節の追加推奨を参考のこと

2. 薬理試験

安全性薬理試験及び薬力学的試験については、ICH S7A (5) で定義されている。

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、ICH S7A及びS7B (5、6) に従って、これらの評価は一般的にヒトに投与する前に行われるべきである。また、正当な理由があれば、補足的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を考慮すべきである。

さらに、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、目的とする治療標的に対する被験物質の作用機序や効果を調べることを意図している。このような試験は、通常、医薬品開発の探索段階で実施され、通常はGLPに従って行われず。これらの試験結果は、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。

3. トキシコキネティクス及び薬物動態試験

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、並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 (ICH S3A : 7) の評価は、通常、臨床試験の前に行われるべきである。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 (例えば、吸収、分布、代謝及び排泄) や薬物相互作用の可能性に関するインビトロでの生化学的な情報は、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) に入手しておくべきである。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。

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。このような非臨床試験は、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、代謝物の非臨床試験を実施するための指標として、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量に対する代謝物の割合を10%よりも高く設定することが適切であろう。ある種の代謝物 (例えば、多くのグルタチオン抱合体) には毒性学的な懸念がなく、試験を実施する必要はない。懸念すべき理由がある代謝物 (例えば、ヒト特異的な代謝物) については、個々の事例に応じて非臨床試験での評価を考慮すべきである。

4. 急性毒性試験

従来、急性毒性に関する情報は2種のは乳類における臨床適用経路及び非経口的な投与経路の両方を用いた単回投与毒性試験から得られてきた。しかし、これらの情報は、一般毒性試験に用いられる動物種においてMTDを明らかとするために適切に実施された用量漸増試験もしくは短期間反復投与の用量設定試験からも得ることが可能である (8、9)。

いずれかの試験から急性毒性に関する情報が得られる場合には、別途に単回投与試験を実施することは推奨されない。急性毒性を評価する試験は臨床適用経路に限ることができ、臨床投与をGLPで実施された適切な反復投与毒性試験によって担保する場合には、非GLP試験から得られたデータでよい。また、急性毒性を評価する上で、致死性を評価指標とするべきではない。

ある特定の状況（例えば、マイクロドーズ試験、第7節）では、急性毒性又は単回投与毒性試験がヒトにおける臨床試験の実施を担保するための主たる毒性試験となることがある。これらの非臨床試験においては、毒性試験の高用量の選択は1.5節とは異なることがあるが、予定されている臨床用量と投与経路を保証するために適切なものでなければならない。このような試験はGLPを遵守して実施されるべきである。

医薬品の急性毒性に関する情報は、ヒトでの過量投与時の影響を予測するために有用であり、第Ⅲ相試験の開始前までに入手すべきである。特に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）における外来での臨床試験を行う場合には、より早期に急性毒性の評価を行うことは重要である。

5. 反復投与毒性試験

通常、反復投与毒性試験について推奨される投与期間は、計画されている臨床試験の期間、治療上の適応及びその範囲に関連している。原則として、2種のは乳動物（1種は非げっ歯類）で実施される毒性試験の期間は、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り、反復投与毒性試験で推奨される最長投与期間を上限とする（表1）。反復投与毒性試験の実施にあたって適切と考えられる限界量及び暴露については、1.5節を参照のこと。

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。

5.1 臨床開発

通常、2種の動物（1種は非げっ歯類）における最短2週間の反復投与毒性試験（表1）によって、投与期間が2週間までの臨床試験の実施が支持される。2週間よりも長期間の臨床試験は、少なくとも同じ期間の反復投与毒性試験によって、その実施が支持される。げっ歯類での6ヶ月の反復投与毒性試験及び非げっ歯類での9ヶ月の反復投与毒性試験によって、通常、6ヶ月以上の期間の臨床試験が支持される。例外については、表1の脚注を参照のこと。

表1 臨床試験の実施に推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床試験の最長期間	臨床試験を実施するのに推奨される反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	2週間 ^a	2週間 ^a
2週間を超えて6ヶ月まで	臨床試験期間と同じ ^b	臨床試験期間と同じ ^b
6ヶ月を超える	6ヶ月 ^{b,c}	9ヶ月 ^{b,c,d}

a. 米国では、2週間の毒性試験の代わりに拡張型単回投与毒性試験（表3の脚注c）でも単回投与の臨床試験が支持される。14日未満の臨床試験は臨床試験と同じ期間の毒性試験により支持される。

b. げっ歯類の3ヶ月投与試験及び非げっ歯類の3ヶ月投与試験成績が得られており、臨床投与期間が3ヶ月を超える前にげっ歯類及び非げっ歯類の慢性毒性試験の全てのデータが得られる場合には、各極の臨床試験実施手順に矛盾しない限りにおいて、3ヶ月を超える臨床試験を開始することができる。

生命を脅かす疾病又は重篤な疾病を対象にした臨床試験、あるいは個々の事例に応じて、げっ歯類の慢性毒性試験成績並びに非げっ歯類の慢性毒性試験における生存中及び剖検のデータに基づき、上記の臨床試験期間の延長が認められることがある。その際、非げっ歯類の全臓器の病理組織学的検査結果はその後3ヶ月以内に得られるべきである。

c. 主たる対象患者が小児であり、すでに実施した動物試験（毒性学あるいは薬理学）において標的器官の発達に対する懸念が示される場合がある。そのような場合、状況によっては、幼若動物を用いた長期間の毒性試験が慢性毒性試験として適切なことがある（第12節）。

d. EUにおいては、6ヶ月間の非げっ歯類の毒性試験によって6ヶ月を超える臨床試験を実施できるとされている。ただし、6ヶ月よりも長期間の試験がすでに実施されている場合には、別途に6ヶ月の試験を実施することは適切ではない。

下記の例では、日本及び米国においても、6ヶ月間までの非げっ歯類の毒性試験が適切であると考えられる。

- 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
- 例えば、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

5.2 販売承認

販売承認後は、臨床試験中と比べて、リスクに曝される対象患者の数が増えること、及び臨床現場での管理が相対的に不十分であることから、販売承認にはより長期の非臨床試験を実施することが重要となる。臨床使用期間が異なる医薬品について、販売承認に必要な反復投与毒性試験の期間を表2に示した。なお、使用期間が2週間から3ヶ月以内のものであっても、これまでの多くの経験から、推奨される適用を超えて、幅広くあるいは長期間使用されることが想定される場合（例えば、不安症、季節性アレルギー性鼻炎、疼痛）には、非臨床試験の期間は、3ヶ月を超える医薬品に推奨される期間と同等とすることが、適切であろう。

表2 販売承認申請に推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床適用における使用期間	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	1ヶ月	1ヶ月
2週間を超えて1ヶ月まで	3ヶ月	3ヶ月
1ヶ月を超えて3ヶ月まで	6ヶ月	6ヶ月
3ヶ月を超える	6ヶ月 ^c	9ヶ月 ^{c,d}

表1の脚注c及びdを参照。

6. ヒト初回臨床投与量の算出

ヒトへの初回投与量の算出は、初めてヒトに投与する臨床試験に参加する被験者の安全を確保するための重要な要件である。推奨されるヒト初回投与量の決定にあたっては、薬理学的な用量反応性や、薬理学的／毒性学的プロファイ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すべきである。

一般的に、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される。利用可能なアプローチの各々については、各極のガイダンスが参考となる。

ヒトにおける早期探索的臨床試験（第7節）は、臨床開発（第5.1節）で通常求められるものよりも少ない、もしくは異なる種類の非臨床データに基づいて開始できるため、臨床試験の開始用量（及び最高用量）の算出方法も異なる。表3に、種々の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を示す。

7. 早期探索的臨床試験

ヒトに薬物を投与したときのデータをより早く入手することにより、ヒトにおける生理学／薬理学に関するより深い理解や、候補薬物の特性及び疾病に対する適切な治療標的についての知見が得られる場合がある。合理的な早期の探索的アプローチにより、この目的は達成できる。このガイダンスが目的とする早期探索的臨床試験は、第I相試験の初期に実施されることを意図しており、限定的なヒトへの暴露で、治療を目的とせず、かつヒトにおける忍容性を求めるものではない。早期探索的臨床試験は、例えば、薬物動態や薬力学に関する様々なパラメータを調べるために、また、PETリガンドの受容体への結合や置換、その他の診断的手法などのバイオマーカーなどを調べるために利用できる。これらの試験は、選ばれた集団からの患者、もしくは健常人を被験者として組み入れて実施される。

このような場合に臨床試験実施のために必要とされる非臨床試験のデータの量及び種類は、最高臨床用量や投与期間の観点からみた、ヒトで計画されている暴露の程度によって異なる。5つの異なる探索的臨床試験の例を以下にまとめ、それぞれのアプローチで推奨される非臨床試験プログラムを含めて表3に詳細を示した。一方、バイオテクノロジー応用医薬品の早期探索的臨床試験の戦略を含め、本ガイダンスに記載されていない他のアプローチもまた利用可能である。これら別のアプローチは、しかるべき規制当局と討議、同意されるべきである。これらアプ