

ローチを用いることにより、全体として新薬開発における動物の使用を削減できる。

5つのアプローチにおいて推奨される初回投与量及び最高用量を表3に示す。いずれの場合においても、表3及び第2節に書かれているようなインビボないしインビトロモデルを利用した薬力学及び薬理学的特性の解析が重要であり、ヒトにおける用量設定のために利用されるべきである。

### 7.1 マイクロドーズ臨床試験

マイクロドーズ試験として、2つの異なったアプローチが以下に記載されている。表3に詳細を示す。

第1のアプローチは、総投与量を $100\ \mu\text{g}$ 以下とし、いずれの被験者にも単回投与あるいは分割して投与するものである。これは、PET試験において、標的受容体への結合や組織分布を検討することに役立つ。もう一つの利用法として、同位体標識薬物を使用した、あるいはこれを使用しない薬物動態の評価に用いることがある。

第2のアプローチは、1回あたりの最高用量が $100\ \mu\text{g}$ で投与回数が5回以下（被験者あたりの総投与量は $500\ \mu\text{g}$ 以下）の試験である。このアプローチでは、前述した第1のマイクロドーズ試験と同様な目的に利用できるが、比較的活性の低いPETリガンドを用いる場合に有用である。

臨床適用経路が経口投与で、既に経口投与による非臨床毒性試験成績が得られている薬物について、静脈内投与でマイクロドーズ試験を実施する状況があり得る。この場合、表1あるいは表3のアプローチ3に記載されている既に実施済みの経口投与毒性試験において暴露レベルで適切な安全域が確認されていれば、静脈内投与によるマイクロドーズ試験の実施は、実施済みの経口投与毒性試験によって認められる。被験薬物の局所刺激性の検討は、投与量が微量（最高用量 $100\ \mu\text{g}$ ）であることから、推奨されない。新規の静脈内投与用の媒体が使用される場合は、その媒体の局所刺激性を評価すべきである。

### 7.2 準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験

第3のアプローチは、典型的には、臨床開始用量として薬効用量以下から始めて、薬理作用発現域あるいは推定薬効域までの増量が可能な単回投与臨床試験である（表3参照）。容認され得る最高用量は、非臨床試験の結果から算出されなければならないが、臨床試験中に得られた新たな臨床情報に基づき制限される場合がある。このアプローチでは、例えば、薬力学的に活性を示すとされる用量又はその付近の用量において、薬物動態指標の評価を非標識化合物を用いて行うことが可能となる。他の例としては、単回投与後における標的分子への結合あるいは薬理作用の評価がある。このアプローチは、臨床最大耐量の検討を意図するものではない（例外は表1脚注aを参照）。

### 7.3 反復投与臨床試験

反復投与の臨床試験を支持する2つの異なる非臨床試験アプローチ（アプローチ4及び5）を表3に示す。これらのアプローチは、薬効用量域におけるヒトでの薬物

---

動態及び薬力学の測定のために、最長14日間までの投与を支持できるが、臨床最大耐量の検討を意図するものではない。

アプローチ4には、最高臨床用量での推定AUCの数倍の暴露が得られるように用量を設定した、げっ歯類及び非げっ歯類による2週間反復投与毒性試験が必要である。

アプローチ5には、げっ歯類における2週間反復投与毒性試験と、げっ歯類での無毒性量が非げっ歯類においても毒性発現用量でないことを検討するための、非げっ歯類を用いた確認試験が必要である。げっ歯類の無毒性量での暴露量において、非げっ歯類で毒性所見が観察された場合、非げっ歯類での追加の非臨床試験（通常、標準的な毒性試験（第5節参照））が実施されるまでヒトへの投与は延期すべきである。

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験 <sup>a</sup>	遺伝毒性 <sup>b</sup> /その他
<p>アプローチ 1: 総投与量は 100 <math>\mu\text{g}</math> 以下 (投与間隔の制限なし)</p> <p>且つ 総投与量は無毒性量の 1/100 以下及び薬効量の 1/100 以下 (静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算)</p>	<p>最高用量と初回用量は同じとできるが、総累積投与量は 100 <math>\mu\text{g}</math> 以下</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用 (作用機序や効力) について適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき。</p>	<p>1 種 (通常、げっ歯類) における拡張型単回投与毒性試験 (脚注 c 及び d を参照)。投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路とするか、あるいは静脈内投与。</p> <p>最高用量は臨床投与量の 1000 倍 (静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算) とすることができ</p>	<p>遺伝毒性試験は実施しなくてもよいが、何らかの試験あるいは構造活性相関の情報があれば治験申請時に提出すること。</p> <p>高放射活性物質 (例えば、PET イメージング剤) の場合には、適切な薬物動態学的情報と放射線暴露量の推定が必要。</p>
<p>アプローチ 2: 総投与量は 500 <math>\mu\text{g}</math> 以下、投与は休薬期間 (実際もしくは予想される半減期の 6 倍以上) を設けて、最大 5 回</p> <p>且つ 各用量は 100 <math>\mu\text{g}</math> 以下</p> <p>且つ 各用量は無毒性量の 1/100 以下及び薬効量の 1/100 以下</p>	<p>1 日最高用量と初回用量は同じとできるが、100 <math>\mu\text{g}</math> 以下</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用 (作用機序や効力) について適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき。</p>	<p>1 種 (通常、げっ歯類) における 7 日間反復投与毒性試験。</p> <p>投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路とするか、あるいは静脈内投与。血液学、血液生化学、剖検及び組織病理学データが含まれること。</p> <p>最高用量は臨床投与量の 1000 倍 (静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算) とすることができ</p>	<p>遺伝毒性試験は実施しなくてもよいが、何らかの試験あるいは構造活性相関の情報があれば治験申請時に提出すること。</p> <p>高放射活性物質 (例えば、PET イメージング剤) の場合には、適切な薬物動態学的情報と放射線暴露量の推定が必要。</p>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験 <sup>a</sup>	遺伝毒性 <sup>b</sup>
<p>アプローチ 3: 準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験</p>	<p>初回用量は、最も感受性の高い動物種における毒性所見のタイプや薬効用量を考慮して選択すべきである。ヒトでの初回用量に関して、考慮すべきその他の事項については、各極のガイダンスを参考にすべきである。</p> <p>動物で認められた毒性がヒトにおいてモニタリングが可能で可逆的なものと予想される場合には、最高用量は、より感受性の高い種における無毒性量での暴露の 1/2 までが許容される。</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用(作用機序や効力)についての適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき。</p> <p>安全性薬理試験コアバッテリー (第 2 節を参照)</p>	<p>げっ歯類及び非げっ歯類における拡張型単回投与毒性試験 (脚注 c を参照)。</p> <p>投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路。血液学、血液生化学、剖検及び組織病理学データが含まれること。</p> <p>この条件では、最高用量は、MTD、MFD、又は限界量 (第 1.5 節を参照) とすべきである。</p>	<p>Ames 試験 (例えば、抗菌剤等のように Ames 試験が不適当な場合はその他の代替試験)。</p>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験 <sup>a</sup>	遺伝毒性 <sup>b</sup>
<p>アプローチ 4: 薬効域であるが、臨床最大耐量の評価を目的とし、14日までの投与</p>	<p>両動物種で毒性がみられた場合、初回用量は適切な各極のガイドランスに従う。 毒性がいずれの動物種でもみられなかった場合（即ち、試験された最高用量が無毒性量であり、MFDのような限界量を用いていない）や毒性が1種の動物種でしかみられなかった場合、初回用量は、その推定暴露量（種間の薬物動態モデリングあるいは体表面積換算のいずれかに基づく）が、より低い暴露を示した動物種の無毒性量におけるAUCの約1/50になるように設定されるべきである。ヒトの初回用量に関して、例えば、薬力学活性の推定などの、考慮すべきその他の事項については、各極のガイドランスを参考にすべきである。</p> <p>両動物種で毒性がみられない場合、臨床最高用量は、動物試験での最高用量におけるいずれかの種での低い方の暴露（AUC）の1/10を超えない用量が推奨される。</p> <p>1種においてのみ毒性が示されている場合、最高臨床用量は、毒性</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。 薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用（作用機序や効力）についての適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき。 毒性試験と同様な投与量を用いた安全性薬理試験コアバッテリー（第2節を参照）。</p>	<p>げっ歯類及びびびげっ歯類における2週間反復投与毒性試験。 標準的な検査項目について評価され、用量は最高臨床用量で予測される臨床AUCの数倍の暴露を基に設定する。</p>	<p>Ames試験（例えば、抗菌剤等のようにAmes試験が不適当な場合はその他の代替試験）及び染色体損傷検出のためのほ乳類の試験系を用いた試験（インビトロ又はインビボ）。</p>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

	<p>を示した動物種から得られた無毒性量での AUC 又は毒性を示さなかった動物種における最高用量での AUC の 1/2 のいずれか低い方を超えるべきではない。</p> <p>両動物種で毒性がみられる場合、最高臨床用量は、標準的なリスク評価方法に基づくべきであり、この特殊な場合には臨床最大耐量が探索できる。</p>			
--	---	--	--	--

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験 <sup>a</sup>	遺伝毒性 <sup>b</sup>
<p>アプローチ 5: 薬効域であるが、臨床最大耐量の評価を目的とせず、非げっ歯類の投与期間を超えない14日までの投与。</p>	<p>暴露量を考慮した初回用量は、体表面積換算で、より感受性の高い動物種における無毒性量の1/50以下とすべきである。初回用量に関する、考慮すべきその他の事項については、各極のガイドラインを参考にすべきである。</p> <p>ヒトにおける最大暴露は、非げっ歯類の無毒性量でのAUC又はげっ歯類での無毒性量でのAUCの1/2のいずれか低い方を超えるべきではない(脚注eを参照)。</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用(作用機序や効力)についての適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき。</p> <p>毒性試験と同様な投与量を用いた安全性薬理試験コアバツテリー(第2節を参照)。</p>	<p>げっ歯類における標準的な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の理由が必要)。</p> <p>最高用量はMTD、MFD、又は限量とすべき(第1.5節を参照)。</p> <p>非げっ歯類(n=3)における確認試験で、げっ歯類での無毒性量における暴露を得られると推定される用量を最短3日間かつ少なくとも1日も予定臨床試験期間を投与する。</p> <p>もしくは、非げっ歯類における漸増投与試験で、げっ歯類での無毒性量における暴露を得られると推定される用量を最短3日間かつ少なくとも1日も予定臨床試験期間を投与する。</p>	<p>Ames試験(例えば、抗菌剤等のようにAmes試験が不適当な場合はその他の代替試験)及び染色体損傷検出のためのほ乳類の試験系を用いた試験(インビトロ又はインビボ)。インビボ試験を実施する場合には、げっ歯類の毒性試験の一部として組み込むことが可能な場合もある。</p>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

- a. 一般毒性試験はGLP下で実施されるべきである。
- b. 遺伝毒性試験のデザインと用量設定については参考文献10を参照のこと。
- c. 一般的に、拡張型単回投与毒性試験では、単回投与後に血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査（高用量群で投与に関連した病理組織所見が観察されない場合は対照群及び高用量群のみ）を行うとともに、投与2週間後において遅延毒性や回復性を評価できるように計画されるべきである。げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査用には全群について10例/性/群、投与後14日目の検査では選択された群について5例/性が供試される。非げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査には全群について3例/性/群、14日目の検査では検査を行う群について2例/性が供試される。
- d. マイクロドーズ試験のための拡張型単回投与毒性試験では、14日目に回復性や遅延毒性を評価するための用量は一用量でよい。そのための用量は必ずしも最高用量にする必要はないが、臨床投与量の少なくとも100倍の投与量にすべきである。
- e. 臨床試験において有害事象が認められず、毒性試験での知見が臨床試験においてモニタリング可能であり、可逆的かつ軽度なものであると予想される場合には、上記のAUCを超える投与量への増量ができる場合もある。



## 8. 局所刺激性試験

局所刺激性は、一般毒性試験の一部として、予定臨床投与経路により評価することが望ましく、独立した試験での評価は推奨されない。

臨床投与経路以外の経路による限定的なヒトでの投与（例えば、経口医薬品の絶対的バイオアベイラビリティの測定のための単回静脈内投与）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と考えられる。既存の毒性試験における全身暴露量（AUC及びCmax）が、臨床投与経路以外の投与によるもの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。局所刺激性試験に使用される製剤は、臨床製剤と同一である必要はないが、類似したものとすべきである。

経口投与の毒性試験によって実施が支持される静脈内投与マイクロドーズ試験においては（第7節参照）、被験物質の局所刺激性を評価する必要はない。ただし、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である。

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。このような試験の要件は、地域により異なっている。米国においてはこれらの試験は通常推奨されていない（例外として、硬膜外投与薬に対する髄腔内投与試験）。日本及びEUにおいては静脈内投与薬に対して静脈周囲への単回投与試験が推奨されている。その他の非経口投与薬については個別の状況に応じて判断するべきである。

## 9. 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な遺伝毒性試験は、通常、遺伝子突然変異に関する試験のみでよいと考えられる。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が実施されるべきである（10）。標準的な組み合わせの遺伝毒性試験は第Ⅱ相試験の開始前に完了しているべきである（10）。

陽性結果が得られた場合は、それらの成績を評価した上で、必要であれば追加試験を実施し（10）、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しなければならない。

早期探索的臨床試験に必要な遺伝毒性試験については第7節を参照すること。

## 10. 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（11）を参照のこと。臨床適応を考慮してがん原性試験が推奨される場合は、それらは販売承認申請までに完了すべきである。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限り、臨床試験の実施前にかんがん原性試験成績を提出すべきである。単に臨床試験の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、販売承認後にかん原性試験の結論を出すことができる。

## 11. 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験（3）は、対象となる被験者集団に応じて、適切な試験が実施されるべきである。

### 11.1 男性

男性は、雄受胎能試験の実施前に、第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験に組み入れることができるが、それは、雄生殖器の評価が反復投与毒性試験のなかで行われるからである（注2）。

雄受胎能試験（3）は、大規模臨床試験あるいは長期投与臨床試験（例えば第Ⅲ相試験）の開始前には、完了しておくべきである。

### 11.2 妊娠の可能性のない女性

妊娠する可能性のない女性（すなわち、永久的な避妊術を受けた者、閉経後の者）は、適切な反復投与毒性試験（雌生殖器の評価を含む）が実施されていれば、生殖発生毒性試験を実施していなくても、臨床試験に組み入れることができる。閉経とは、別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が12ヶ月以上にわたる場合と定義される。

### 11.3 妊娠可能な女性

妊娠可能な女性の場合、有益性とリスクについての情報が得られる前に、意図せずに胚／胎児が暴露されてしまうことに対する強い懸念がある。妊娠可能な女性を臨床試験へ組み入れるための生殖発生毒性試験の実施時期については、3極でほぼ同様の推奨がなされている。

臨床試験において妊娠可能な女性を組入れる場合、胚／胎児への意図しない暴露によるリスクを明らかにし、最小限にすることが極めて重要である。そのための一つのアプローチは、生殖発生毒性試験の実施によって治験薬固有のリスクを明らかにし、臨床試験において妊娠可能な女性が暴露されている期間に適切な予防策を講じることである。第2のアプローチは、治験期間中に妊娠を回避する予防措置をとり、リスクを限定することである。妊娠を回避する予防措置としては、妊娠テスト（HCGのβ-サブユニットに基づくものなど）を行うこと、極めて有効性の高い受胎調節方法を使用すること（注3）、及び月経周期を確認した後のみ臨床試験へ組み入れることが含まれる。臨床試験期間中の妊娠テスト及び被験者への教育を十分に行うことによって、治験薬の暴露期間中（試験期間を超えることもある）、所定の避妊法の遵守を確実なものとするべきである。これらのアプローチを支持するために、インフォームドコンセントは、生殖発生毒性に関連した知り得る限りの適切な情報、例えば、類似した構造や薬理作用を有する医薬品の毒性に関する総合的な評価などに基づくべきである。適切な生殖発生毒性の情報がない場合には、胚／胎児へのリスクが確定されていないことについて伝えるべきである。

3極とも、一定の状況下では非臨床発生毒性試験（例えば胚／胎児試験）を実施せずに初期の臨床試験に妊娠可能な女性を組み入れることができる。許容される状況の一つは、短い（例えば2週間）臨床試験期間で、妊娠のリスクを徹底して制御できる場合である。他の状況として、女性に特に多い疾患で、妊娠可能な女性を含めないと臨床試験の目的の達成が不可能であり、かつ妊娠を回避する十分な予防措置がとれる場合である（上記参照）。

さらに、非臨床の発生毒性試験を行うことなく妊娠可能な女性における臨床試験を実施するために考慮すべき事項として、治験薬の作用機序、薬剤のタイプ、胎児への暴露の程度、あるいは適切な動物モデルで発生毒性試験を実施することの困難さに関する知見が含まれる。例えば、モノクローナル抗体は、ヒトにおいて器官形成期の胚／胎児への暴露が少ないことが現在の科学的知見から理解されており、発生毒性試験は第Ⅲ相試験の間に実施してもよい。最終報告書は販売承認申請時に提出すべきである。

一般的に、2種の動物において適切な予備的発生毒性試験データが得られており（注4）、臨床試験において妊娠を回避する予防措置がとられる場合（上記参照）は、最終的な発生毒性試験を実施する前であっても、妊娠可能な女性（最大150人）を比較的短期間（最長3ヶ月）の治験に組み入れることができる。これはこの規模の人数と期間の管理された臨床試験においては妊娠率が非常に低いこと（注5）、及び臨床試験に妊娠可能な女性を組み入れる際に懸念される発生毒性所見のほとんどが、適切にデザインされた予備的な試験において検出可能であるということに基づいている。臨床試験における妊娠可能な女性の数と試験期間は妊娠率を変化させる集団の特性（例えば、年齢や疾患）によって影響される。

米国では、妊娠可能な女性に妊娠を回避する予防措置がとられている臨床試験（上記参照）においては、胚／胎児発生への影響の評価は、第Ⅲ相試験の前までに実施すればよい。EU及び日本では、前段落に示した状況を除いては、妊娠可能な女性に投与される前に最終的な胚／胎児発生毒性試験を完了しておくべきである。

3極とも、雌受胎能試験の実施前に、妊娠可能な女性を第Ⅰ相及び第Ⅱ相の反復投与試験に組み入れることができるが、それは、雌生殖器の評価が反復投与毒性試験のなかで実施されるからである（注2）。雌の受胎能に特に着目した非臨床試験（3）は、大規模かつ長期の臨床試験（例えば第Ⅲ相試験）で妊娠可能な女性を含める前に完了しておくべきである。

3極とも、出生前及び出生後の発生への影響の評価は、販売承認申請時に提出すべきである。

極めて有効性の高い受胎調節方法（注3）を用いていない妊娠可能な女性や妊娠の有無が明らかでない女性を組み入れる全ての臨床試験においては、事前に、全ての雌生殖発生毒性試験（3）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（10）を完了しておくべきである。

## 11.4 妊婦

妊婦が臨床試験に組み入れられる前に、全ての雌生殖発生毒性試験（3）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（10）を実施しておくべきである。さらに、事前に実施されたヒト暴露試験における安全性データを評価しておかなければならない。

## 12. 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、先だって実施された成人における臨床使用経験での安全性データが最も適切な情報であり、一般的に小児での臨床試験の前に入手しておくべきである。成人データの必要性及び範囲は個別の状況に応じて決定される。広範囲にわたる成人データが小児に投与する前に得られない場合もあろう（例えば小児特異的な適応疾患）。

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（表1参照）、安全性薬理コアバッテリー試験、標準的な組合わせの遺伝毒性試験の成績を入手しておくべきである。臨床試験に組み入れる小児患者集団の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、受胎能試験、出生前及び出生後の発生への影響の評価）。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必須ではない。

同じ薬理学的分類に属する他の薬物のデータを含めて、既存の動物データ及びヒトの安全性データが小児の臨床試験を実施するのに十分でないとは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べきである。幼若動物での毒性試験が必要な場合は、通常、適切な1種の動物種で十分であると考えられ、可能であればげっ歯類を用いることが望ましい。科学的に正当性を示せるのであれば、非げっ歯類を用いた試験が適切な場合もある。

一般的に、小児集団での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、幼若動物による毒性試験は重要でないと考えられる。

治療上の適応、小児集団の年齢、成熟動物及びヒトへの暴露より得られた安全性データに基づいて、有効性及び安全性評価のための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べきである。被験者の年齢と臨床試験の期間の関係（すなわち、被験者が薬物に暴露される期間中に、発育上の懸念すべき時期が含まれるか否か）は考慮すべき最も重要な事項の一つである。この評価により、幼若動物による試験の必要性和、実施するのであれば、臨床試験に応じて毒性試験の実施時期が決定される。

長期間の小児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、それらの非臨床試験は長期間の小児の臨床試験を開始する前に完了している必要がある。

小児が主たる対象患者群であり、実施済みの非臨床試験で標的臓器（毒性学的あるいは薬理的な）の発育に対する懸念が示される場合がある。このような事例の中には、幼若動物を用いた長期の毒性試験の実施が適切な場合もある。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。12ヶ月投与試験はイヌにおいて全ての発育期間をカバーすることが可能である。どちらの動物種においても、場合によっては、対応する通常の慢性毒性試験とそれとは別に実施される幼若動物の試験とをこのデザイン（訳注：通常の慢性毒性試験と幼若動物毒性試験を兼ねる）に置き換えることが可能であろう。

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しなければならない。しかし、懸念すべき重大な事由（例えば、複数の試験で遺伝毒性が明らかかな場合や、想定される機序や一般毒性試験の所見から、発がんにつながるリスクが懸念される場合）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

ICH S8ガイダンスに示すように（14）、全ての新規の医薬品については、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しなければならない。追加の免疫毒性試験が必要とされた場合、これらの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べきである。

### 14. 光安全性試験

ヒトへの暴露と関連する光安全性試験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べきである。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に関する情報、3) 組織分布、4) 光毒性を示唆する臨床又は非臨床所見。

薬物の光化学的特徴と薬理学／化学的分類に基づいて、光毒性の可能性に関する初期評価を行なうべきである。得られている全てのデータと実施しようとする治験計画から、ヒトでの光毒性の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べきである。これに加えて、ヒトでのリスク及び追加試験の必要性に関するさらなる情報を得るために、引き続き、非臨床での皮膚や眼における薬物分布の検討を実施すべきである。そして、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）は、それが適切であると考えられる場合には、大規模臨床試験（第Ⅲ相試験）の開始前には実施すべきである。

上記の段階的アプローチの代わりに、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。この試験の結果が陰性ならば、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。

光毒性評価によって潜在的な光がん原性のリスクが示唆された場合、患者におけるリスクは、臨床試験のためのインフォームドコンセントや販売用の製品情報に警告として記載するなどの保護対策によって、通常、適切に管理することができる（注6）。

### 15. 薬物乱用に関する非臨床試験

中枢神経系に対し活性がある薬物に関しては、適応症によらず、薬物乱用性の評価の必要性について検討されるべきである（訳注：ここで言う乱用性とは、中枢神経系に対し活性がある薬物の使用に伴う依存性に係る乱用を意味する）。非臨床試験は、乱用の可能性に関する臨床評価デザイン、規制当局による薬物分類と

リスト作成、製品情報に役立つものでなければならない。薬物乱用に関するデータパッケージをデザインする上で、各極の薬物乱用に関する非臨床ガイダンスが参考となる。

薬物開発の初期段階で得られる非臨床データは、乱用の可能性の初期指標を同定する上で有用である。これらの初期指標には作用持続時間を明らかにするための薬物動態／薬力学的プロファイル、既知の乱用薬物との化学構造の類似性、受容体結合プロファイル、インビボ非臨床試験での行動／症状観察所見が含まれ、通常ヒトに最初に投与する前までに入手可能である。これらの初期指標から乱用の可能性が認められない場合には、乱用性に関する非臨床評価モデルを用いたそれ以上の試験は不要であろう。一般的に、活性本体に乱用性があることを示唆する所見が得られた場合や、活性本体が中枢神経系に対する新規の作用機序を持つ場合には、大規模な臨床試験（例えば、第Ⅲ相試験）の実施のために、さらなる非臨床試験が推奨される。

げっ歯類での薬物の代謝物プロファイル及び薬物活性の標的がヒトと一致している場合には、乱用性に関する非臨床評価はげっ歯類を用いて行うべきである。ヒト以外の霊長類を使用するケースは、霊長類が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、しかも、げっ歯類のモデルは不適切である場合に限るべきである。乱用性を評価するために、薬物弁別試験、薬物自己投与試験、退薬症候に関する試験の3つの試験がよく実施される。薬物弁別試験と薬物自己投与試験は、一般的に、独立した試験として実施すべきである。退薬症候の評価は、反復投与毒性試験における回復群のデザインの中に組み入れることもある。これらの乱用性に関する非臨床試験における最高用量は、予測される臨床治療用量での血漿中濃度の数倍相当量までを設定するのが妥当である。

## 16. その他の毒性試験

当該治験薬又は類薬について、臨床又は非臨床試験でみられた事象から、特別な安全性上の懸念が示唆される場合には、追加的な非臨床試験（例えば、有用なバイオマーカーの特定や毒性機序の理解のため）が必要となることがある。

不純物や分解物を評価するためのアプローチについてはICH Q3A及びQ3B (12, 13) に示されている。不純物あるいは分解物を評価する必要がある場合でも、それまでとは明らかに異なる不純物プロファイルを示すような変化がある場合（例えば、新規合成経路、製剤に含まれる成分との相互作用により生成された新規分解物）を除き、通常、これらの評価は第Ⅲ相試験までは必ずしも必要ではない。例外として示した上記の事例においては、第Ⅱ相試験あるいはそれ以降の開発のために、適切な評価のための試験がなされるべきである。

## 17. 配合剤のための非臨床試験

本節では複数製剤を組合わせたパッケージあるいは複数の有効成分からなる配合剤（配合剤）について述べる。ここで示す原則は、配合剤以外でも、製品情報においてある特定の薬剤との併用が推奨されることがわかっており、併用に関する臨床情報がほとんどない医薬品の開発にも適用できる。

本ガイドラインが対象としている配合剤の組み合わせは以下のように分けられる：(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）と定義される）；(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）と定義される）；あるいは(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。

臨床での十分な併用投与経験がある後期開発ステージの2つの被験薬による配合剤のほとんどについて、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、毒性学的に大きな懸念（例えば、毒性標的器官の類似）がない限り、一般的に必要な。この毒性学的懸念は、安全域やヒトにおける副作用をモニタリングできるか否かによっても変わり得る。毒性学的に重要な懸念の原因に対処するための試験が実施される場合、一般的に配合剤の臨床試験が実施される前に完了すべきである。

後期開発ステージにある2つの被験薬を含む配合剤で、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。しかしながら、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。

臨床試験の経験がある早期開発ステージの被験薬と後期開発ステージにある被験薬の配合剤については、毒性学的に有意な懸念がなければ、1ヶ月までの proof-of-concept (POC) 臨床試験を実施するために配合剤の毒性試験は必要ない。これら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べきである。

早期開発ステージの2つの被験薬を含む配合剤については、臨床試験を実施するために、配合剤の非臨床毒性試験を前もって実施すべきである。

個々の被験薬について開発のため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その臨床試験の実施のために必要な場合、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べきである。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日より短い毒性試験でもよい。

配合剤の特徴を明らかにするために推奨される非臨床試験のデザインは、個々の被験薬の薬理、毒性及び薬物動態学的プロファイル、適応症、対象とする患者集団及び得られている臨床データに依存する。

配合剤の非臨床試験は通常、適切な動物種1種について実施されていればよい。予期しない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のであれば、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。

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現在の標準的な試験方法で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。患者集団に妊娠可能な女性が含まれており、個々の成分を用いた試験において胚／胎児発生へのリスクが示されている場合には、ヒトの発生に対する有害影響の可能性がすでに同定されていると考えられるので、配合剤を用いた試験は推奨されない。非臨床の胚／胎児発生毒性試験においていずれの成分についてもヒトの発生へのリスクがないことが示されている場合には、個々の成分の特徴から考えて、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／胎児発生への影響を評価する必要はない。個々の成分について胚／胎児発生毒性試験で評価されているが、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べきである。

## 18. ハーモナイゼーションの進展に向けて

医薬品の臨床試験を実施するために必要な非臨床安全性試験の実施時期のハーモナイゼーションについては、著しい進歩が達成され、その詳細は本ガイダンスで述べられている。しかしながら、いくつかの領域で相違点が残されている。規制当局及び企業は、引き続きこれらの相違点を認識し、医薬品開発の過程をさらに改善するための作業を続ける次第である。

## 19. 後注

注1：本文中の「暴露量」とは通常、AUCの群平均値を意味する。しかし、状況（例えば、急性の心血管系機能変化又は中枢神経系に関連した症状を引き起こすことが知られている化合物又は化合物クラス）によっては、AUC値よりもCmaxの群平均値に基づく暴露量の方が適切であろう。

注2：雌雄受胎能の評価は、2週間の反復投与毒性試験（一般的にげっ歯類）における精巣及び卵巣の標準的な組織病理学的検査を十分に実施することによって、雌雄生殖器への影響を受胎能試験と同等の感度で検出できると考えられる（3, 15, 16）。

注3：極めて有効性の高い受胎調節方法とは、単独又は組合せにより一貫して正しく使用された時、失敗する確率が低い（すなわち年1%未満）方法を指す。被験者がホルモン剤による避妊法を用いている場合には、評価中の治験薬に関する情報、及び治験薬の避妊薬への影響に関する情報が示されるべきである。

注4：この目的に役立つ予備的な胚／胎児発生毒性試験とは、胎児の生存、体重、外形及び内臓観察を含み、1群あたり最低でも6例の母動物に器官形成期を通じて十分な用量段階で投与された試験である。この予備的な非臨床試験は、科学的に質の高い水準で実施され、かつデータの収集記録を容易に確認できるものであるか、又はGLP条件下で実施されるべきである。

注5：妊娠する意思を最初から持っている女性の妊娠率は月経1周期あたり約17%である。妊娠可能な女性で行われた第Ⅲ相試験から見積もられた妊娠率は月経1周期あたり0.1%未満であった。これらの試験の間、被験者には妊娠を避けるよう勧めるとともに、妊娠を予防するための方策が施された。初期の第Ⅱ相試験の調査では、妊娠率は第Ⅲ相試験よりも低いことが示唆されたが、試験に組み入れられ



た女性の数に限りがあったため、どの程度低下したのかは推測できなかった。上記の第Ⅲ相試験の経験から、150人の妊娠可能な女性で3ヶ月間実施する第Ⅱ相試験の場合、開発中の医薬品あたりの妊娠例数は0.5例よりも有意に少ないと推測される。

注6：光がん原性試験のために現在使用可能なげっ歯類のモデル（例えば、げっ歯類の無毛動物）は、医薬品開発の裏付けとして有用ではないと考えられており、一般的に推奨されない。光がん原性に対する適切な評価系が利用できるようになった場合は、光毒性評価で光がん原性リスクの可能性が示唆された化合物について、通常、その試験は販売される前までに完了しておくべきであり、その結果はヒトでのリスク評価に考慮されるべきである。

## 20. 参考文献

1. 平成12年2月22日医薬審第326号「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
2. 平成10年4月21日医薬審第380号「臨床試験の一般指針について」
3. 平成9年4月14日薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について」、及び平成12年12月27日医薬審第1834号「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正について」
4. 平成20年11月27日薬食審査発第1127001号「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」
5. 平成13年6月21日医薬審発第902号「安全性薬理試験ガイドラインについて」
6. 平成21年10月23日薬食審査発1023第4号「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」
7. 平成8年7月2日薬審第443号「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」
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. 平成10年7月9日医薬審第554号「遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」について
11. 平成9年4月14日薬審第315号「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」、及び平成20年11月27日薬食審査発第1127001号「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」

- 
12. 平成 14 年 12 月 16 日医薬審発第 1216001 号「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」、及び平成 18 年 12 月 4 日薬食審査発第 1204001 号「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について
  13. 平成 15 年 6 月 24 日医薬審発第 0624001 号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」、及び平成 18 年 7 月 3 日薬食審査発第 0703004 号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について
  14. 平成 18 年 4 月 18 日薬食審査発第 0418001 号「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて」
  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)

別添：「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時期についてのガイドライン（案）」に対する  
ご意見の概要と当省の対応について

No.	コメント箇所*1	コメント（理由等）	対応
1	全般	日本語として読みづらく、理解しにくい表現が多い。一般的な推敲が必要である。	ご指摘を踏まえて、全文について見直しを行いました。
2	タイトル	実施時期についてのみのガイドラインではないことから、原文（英文）に忠実なものとするべきである。	ご指摘を踏まえて、「医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床試験の実施についてのガイドライン」と変更致しました。
3	1. 緒言	本ガイドラインは、非臨床試験の実施時期についても示しており、「非臨床安全性試験の範囲と期間についての合意事項」との記述では適切でない。	ご指摘を踏まえて、「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」と変更致しました。
4	2. 安全性薬理試験	「ICH ガイドラインS7A 及びS7B に従って・・・」とあるが、日本ではS7B は未だにStep 5 に達していない。	平成21年10月23日付薬食審査発1023第4号「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評価について」として通知され、本ガイドラインでは当該通知を引用しております。
5	4. 急性毒性試験	“ある特定の状況（例えばマイクロドーズ試験）で行われる急性毒性または単回投与毒性試験”を経て通常の臨床開発を進める場合には、改めて“急性毒性”に関する情報を取り直し必要がある（投与量等）という理解でよいか。	早期探索的臨床試験においては、通常の第Ⅰ相試験とは異なり、最大耐量を求めることを目的としていたため、実施要件となる毒性試験では急性毒性の評価に十分な高用量が投与されないケースがあります。従って、場合によっては、改めて“急性毒性”に関する情報を取り直し必要があります
6	4.急性毒性試験	「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」とする記述との一貫性を保つために、各地域の規制当局がこの改正ガイドラインに従って現存の急性毒性試験ガイドラインを改定または破棄することを提案する。	通常、第Ⅲ相試験の前までに急性毒性に関する情報が必要となりますが、場合によっては単回投与毒性試験の実施が必要となることから、現時点においては当該ガイドラインを破棄すべきではないと考えております。

No.	コメント箇所*1	コメント（理由等）	対応
7	4. 急性毒性試験	(注1)、急性毒性試験の投与量の限界量は、げっ歯類で2000mg/kg/日とされているが、これは他のガイドライン（例えば、OECD407、408または452）で特定している限界量の2倍であり、この過剰とも思える投与量は正当性があるのか。また、げっ歯類と非げっ歯類で基準を変え理由を追記する必要がある。	ご意見等を踏まえた上で、新たに本文中に「1.5 一般毒性試験のための高用量選択」の項を設け、一般毒性試験での限界量については、一般に、げっ歯類及び非げっ歯類ともに1000mg/kg/日が適切であるとし、2000mg/kg/日を限界量とする場合の条件を示すとともに、一般毒性試験で推奨される最高用量の選択についてフローチャートを作成致しました。
8	4. 急性毒性試験	(注1)、「一般的に、臨床における暴露量に対して50倍の暴露量をもたらす投与量は、いかなる動物種を用いた急性毒性試験においても、限界量として認められる」とあるが、50倍とした理由が不明である。	急性毒性性については過量投与時の影響に関する情報を得ることを目的としており、一回の処方ですでに許される通常の調剤量（4週間分）を超える50倍以上の暴露は必要ないと判断しております。また、反復投与毒性についても、同様の基準を上限とすることは適切であると考えております。
9	4. 急性毒性試験	(注1)、「この限界量は、すでに投与量及び暴露量の限度を明示している急性毒性試験、生殖発生毒性試験及びがん原性試験での推奨の一貫性をもたすために追記された」とあるが、生殖試験ではげっ歯類でも1000mg/kgを最大量とし、また、がん原性では暴露量として50倍ではなく25倍が使われている。	上記のように、特別の場合を除いて、最高用量はげっ歯類でも1000mg/kgと致しました。また、暴露量については、一般毒性試験では、がん性試験のような長期間投与の場合よりも、高い暴露を行うことが適切かつ可能であると考え、50倍を設定しております。
10	4. 急性毒性試験	「急性毒性性を評価する試験は臨床適用経路に限ること ができ…」ではなく、「急性毒性性を評価する試験は臨床適用経路に限るべきであり…」と解釈されるように書き換えていただきたい。	臨床投与経路で試験を実施できない場合には、代替の経路によって実施されることから、「臨床適用経路に限ることができ…」としております。
11	4. 急性毒性試験	動物の急性毒性試験に代わりインシニコおよびインビトロ試験方法が使用されうるという可能性が考慮されていない。	現在のところ、急性毒性試験に完全に置き換わるインビトロやインシニコでの試験法は開発されておらず、今後開発される可能性についても明らかではないと考えております。