

201034080A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性
試験の実施手法及び医薬品開発加速のための臨床試験に
おける初期投与量の算定基準等に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 西川 秋佳

平成 23(2011)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性
試験の実施手法及び医薬品開発加速のための臨床試験に
おける初期投与量の算定基準等に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 西川 秋佳

平成 23(2011)年 3 月

目次

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

総括研究報告書

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法及び医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・西川 秋佳 p.1

附 1. 幼若動物を用いた安全性試験のガイドライン(案) p. 7

附 2. 治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案） p. 17

II. 研究代表者報告

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法に関する研究

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・西川 秋佳 p.37

III. 研究分担者報告

ヒト初回投与試験についての研究総括に関する研究

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・小林 真一 p.109

IV. 研究成果に刊行に関する一覧表

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ p.119

V. 研究成果の刊行物

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ p.123

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
総括研究報告書

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法及び医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究

研究代表者	西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所安全センター長
研究分担者	小林 真一	聖マリアンナ医科大学 教授
研究協力者	篠田 和俊	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	中野 賢司	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	中村 和希	日本製薬工業協会 基礎研究部会
	下村 和裕	第一三共株式会社
	松本 清	武田薬品工業株式会社
	鈴木 睦	協和発酵キリン株式会社
	吉田 緑	国立医薬品食品衛生研究所
	熊谷 雄治	北里大学 准教授
	山添 康	東北大学大学院 教授
	渡邊 裕司	浜松医科大学 教授
	大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所
	川崎 ナナ	国立医薬品食品衛生研究所
	関野 祐子	国立医薬品食品衛生研究所
	中澤 憲一	国立医薬品食品衛生研究所
	平林 容子	国立医薬品食品衛生研究所
	三枝 由紀恵	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	柗 寿珠	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
	伊藤 眞紀	日本製薬工業協会 臨床評価部会
	作広 卓哉	日本製薬工業協会 臨床評価部会
	船木 朋雄	日本製薬工業協会 臨床評価部会
	野元 正弘	愛媛大学 大学院教授
	小手川 勤	大分大学 准教授
	深瀬 広幸	財団法人 メディポリス医学研究財団 シーピーシークリニック
	熊井 俊夫	聖マリアンナ医科大学 大学院教授
	松本 直樹	聖マリアンナ医科大学 准教授
	武半 優子	聖マリアンナ医科大学 講師
	水野 将徳	聖マリアンナ医科大学 助教

研究要旨

本研究は、我が国における小児での安全性を適切に評価する非臨床試験を実施するため「幼若動物を用いた安全性試験のガイドライン(案)」の作成、並びに我が国における医薬品の早期探索的治験段階であるヒト初回投与試験を安全に開始するための「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス(案)」を作成することを目的として実施した。幼若動物を用いた安全性試験のガイドライン案は、非臨床試験の実施状況を精査した製薬協の幼若動物試験法ガイドライン案を骨子とし、さらに諸外国の資料も鑑みて作成し、治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス案は、諸外国の資料を基として作成した。いずれも諸外国のガイドライン等に対応できる内容とした。

A. 研究目的

医薬品開発は、候補物質を選定し、非臨床試験で有効性・安全性等を確認した後、臨床試験を実施しヒトにおける有効性・安全性を確認する。非臨床安全性試験については、ICHなどで試験ごとにガイドラインが整備され、適切な評価がなされている。一方、医薬品の多くが大人を対象として使用されることより、通常、試験に用いる動物の週齢は成獣動物が推奨されている。現状での小児適応医薬品についての安全性評価は成獣動物の成績と共に成人での臨床実績を加味して行われている。しかし、適応が小児に限定された医薬品や患者数が少なく、小児での臨床試験が困難なことより小児に必要な医薬品の適応が得られていないことが多い。それゆえ小児での安全性を適切に評価する手段として幼若動物を用いた安全性試験の必要性が求められことがある。現在、小児に使用出来る医薬品は成人と比べて種類が少なく、その安全性を担保できる手法も限られ、安全で有効な小児用医薬品の開発が求められるなか、幼若動物を用いた知見は重要で、その手法について統一的な基準としての幼若動物を用いた毒性試

験ガイドライン整備が求められている。

一方、我が国では欧米諸国に比べて医薬品の承認が遅い、いわゆるドラッグラグの問題が指摘されている。その背景は企業による臨床開発に時間がかかること、承認審査に時間がかかることが主要な要因とされている。また、動物試験結果に基づきヒトに初めて投与する臨床試験において、安全で適切な初期投与量を算定する基準となる指針も整備されていない。日本での医薬品開発を促進し、ドラッグラグ解消を目指すためには、早期に国内で臨床試験に着手し、POC試験を国内で行う環境を整えることが重要であり、そのためにも初期用量設定に関するガイドラインの整備が求められている。

本研究ではいずれのガイドラインも欧米における既存のガイドライン等を参考にして比較検討するとともに、過去に実施された幼若動物試験の実験デザインや結果について調査し、最新の情報を活用してガイドラインを作成することが必要で、学術論文等を網羅的に収集し解析した。

本研究では、それらを踏まえて、現在の科学水準を満たした実用的なガイドライン

案の作成を目指した。本研究班の期間は本年度のみとなることから、幼若動物を用いた安全性試験のガイドライン(案)を、治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性については、に関するガイダンス(案)を作成することを最終目的とした。

B. 研究方法

幼若動物毒性試験および動物試験結果に基づきヒトに初めて投与する臨床試験のガイドライン案作成についても、研究の方法として、欧米における既存のガイドライン等を参考にして比較検討した。また、過去に実施された幼若動物試験の実験デザインや結果について調査し、最新の情報を活用してガイドラインを作成した。また、関連の学術論文等を網羅的に収集し解析した。

幼若動物毒性試験については、2007年に製薬協タスクフォース(TF)14から将来の幼若動物試験法ガイドラインの基礎案として公表されている「幼若動物毒性試験について—製薬協TF14まとめ—」および「試験デザイン例」を骨子として本研究班で検討しガイドライン案を作成した。

医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究として、出生前グルココルチコイド療法に対する早産児の心臓への影響を妊娠ラットにデキサメサゾンを投与し、早産児モデルラットの心臓を摘出した。心臓の断面積を測定し、心筋細胞の増殖因子であるc-mycの発現を検討した。

(倫理面への配慮)

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施研究では、実

験動物等の取り扱いはなかった。医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究では、動物愛護に関する法律に準拠し、また試験実施施設の実験動物委員会に計画および内容が承認された動物実験を実施した。

C. 研究結果

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法に関する研究

本研究の目的である幼若動物毒性試験ガイドライン案作成遂行のため、2回にわたる検討会を開催し、ガイドライン案の推敲を行った。第一回の検討会には、幼若動物毒性試験に関する最近までの動向、欧米における同ガイドラインやガイダンスの内容について討議し第一次案を作成した。第二回の検討会では、一次案の詳細について検討し、本年度末までに最終案を作成した。**医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究**

1) ガイドライン(案)の作成にあたり以下の点に留意した：①主な対象は新規化学合成医薬品、バイオテクノロジー応用医薬品であること、また被験薬の品質確保、非臨床試験、第I相試験における単回およびそれに続く用量漸増試験を対象とする。②主な内容はリスク要因、治験薬の品質管理、非非臨床的側面として動物モデルの妥当性の確認、薬力学、薬物動態、安全性薬理試験、毒性試験、ヒトにおける最初の投与量の算出等、さらに臨床試験としての一般的な考え方、治験実施計画書、臨床試験の実施場所および人員等。また関連領域の専門家の意見も参考にして、我が国における「ヒ

ト初回投与試験の安全性に関するガイドンス」(案)を作成した。

2) 出生前 GC 療法に対する早産児の心臓への影響は早産児ラットの心臓の断面積を測定し、GC 投与群では非投与群と比較し有意に増大した。また GC 投与により c-myc の mRNA 発現量および蛋白発現が増強した。

D. 考察

小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の実施手法に関する研究

ガイドライン案作成にあたり、幼若動物試験が必要な場合の原則を呈示する必要性、一律的な基準でなく、例外を認める等柔軟な対応を可能とすること、ガイドライン案の基本的考えを尊重し、規制強化へ直結することがないように配慮を基に最終案が決定された。また幼若動物毒性試験ガイドライン案には基本方針のみ掲載した。

医薬品開発加速のための臨床試験における初期投与量の算定基準等に関する研究

1) ヒト初回投与試験に参加する被験者の安全性を確保することは極めて重要であるが、動物種差等々の現実的問題を考慮すると、詳細に渡るガイドンス(案)の作成は非常に困難であった。

2) 出生前 GC 投与は、早産児の心臓 c-myc 遺伝子に働きかけ心筋細胞増殖に促進し、未熟心筋の成熟を促進している可能性が示唆された。出生前 GC 療法の分娩前 2 日間投与が、心臓への効果は有効であることが示された。

E. 結論

本研究では、小児での安全性を適切に評価する非臨床試験の手段として幼若動物を

用いた安全性試験のガイドライン整備を目的として幼若動物毒性試験ガイドライン案を作成した。また、ヒト初回投与試験に参加する被験者の安全性を確保するためのガイドンス(案)も作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

○松本直樹, 武半優子, 今野雄介, 張本敏江, 柴垣有吾, 安田隆, 白井小百合, 木村健二郎, 小林真一. 学生自身を被験者とした臨床薬理学実習 ―健康人に対するフロセミド投与後のクレアチニンクリアランスへの影響― 聖マリアンナ医学会雑誌.

38(4):257-263, 2011.

G-2. 学会発表

・水野将徳, 武半優子, 麻生健太郎, 都築慶光, 有馬正貴, 後藤建次郎, 松本直樹, 小林真一. 出生前グルココルチコイド療法による c-myc 増加を伴う胎仔ラット心筋細胞の増殖. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2010. 7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

附 1

小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン（案）

小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン（案）

目次

1. 緒言
 - ・ 目的
 - ・ 背景
 - ・ 適用範囲
2. 試験の必要性の検討
 - ・ 検討の際に考慮すべき点
 - ・ 幼若動物を用いた試験が必要と考えられる場合
3. 試験計画
 - ・ 試験の目的
 - ・ 計画の際の注意事項
 - ・ 試験の種類
 - ・ 動物（種、性別、数、群分け）
 - ・ 投与（経路、頻度、用量、開始時期、期間）
 - ・ 検査（項目、時期、回復性）
 - ・ トキシコキネティクス
4. 試験実施時期
5. 試験結果の利用
6. 文献

1. 緒言

・目的

本ガイドラインの目的は小児用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験の必要性の検討、実施する場合の試験計画、実施時期および試験結果の利用について推奨される考え方を示すことである。したがって、必ずしも以下に示す方法の固守を求めるものではなく、試験を計画する者は安全性評価のための科学的妥当性を十分に考慮すべきである。

・背景

これまで、小児にも用いられてきた医薬品は、成人による臨床試験および成熟動物による非臨床試験で有効性・安全性が推定されている場合が多かった。小児は薬物動態や感受性が成人と異なり、器官および機能が発達途上にあることから小児に特有な薬物の影響を考慮する必要がある。医薬品の種類・用量によっては小児では有効性が認められない場合や、重篤な副作用が生じる場合がある^{1, 2)}。そこで近年、より確実な評価をするために小児における臨床試験が推進されるようになった³⁾。また、幼若動物を用いた試験は、成熟動物と比較した場合の毒性発現の強弱、成熟動物にはみられない幼若動物に特徴的な毒性の有無および器官・機能の発達への影響を調べることができる評価系として有用であり、小児の臨床試験におけるリスクの最小化に寄与するものと考えられている。

・適用範囲

本ガイドラインは新たに小児用医薬品を開発する場合に適用する。なお、バイオテクノロジー応用医薬品はICH-S6ガイドラインの考え方を参考とし、抗悪性腫瘍薬はICH-S9ガイドラインに従うべきである^{4, 5)}。

2. 試験の必要性の検討

・検討の際に考慮すべき点

幼若動物を用いた試験の必要性を検討する場合は、成人における臨床試験および市販後調査の成績、小児使用実績、適用する小児の年齢、適用小児と幼若動物の比較（毒性標的、器官・機能発達、動態の相違）、既存の毒性試験パッケージの内容（反復投与毒性試験および生殖発生毒性試験）、ならびに同じ薬理学的分類に属する他の薬物のデータを考慮すべきである。

・幼若動物を用いた試験が必要と考えられる場合

対象となる年齢層および小児臨床試験のデザインを考慮した上で入手し得る

成熟動物を用いた試験などの非臨床成績および成人における臨床試験や市販後調査などの臨床成績をもとに安全性を精査し、安全性情報が十分に存在しない場合に幼若動物を用いた試験を実施すべきである。

3. 試験計画

・試験の目的

幼若動物を用いた試験の目的は、成熟動物に比べて幼若動物での毒性の強弱、成熟動物にはみられない幼若動物に特徴的な新規毒性の発現、および器官の発達に対する影響を確認することである。

・計画の際の注意事項

幼若動物を用いた試験を立案する際に、考慮すべき重要な点は小児への適応年齢（発達段階）である。同じ医薬品でもその適応年齢によって、実施すべき幼若動物を用いた試験の内容は異なってくる。対象小児において発達過程にある器官・機能（神経系^{6, 7)}、生殖器系^{8, 9)}、骨格系¹⁰⁾、呼吸器系¹¹⁾、免疫系¹²⁾、泌尿器系¹³⁾、循環器系¹⁴⁾、代謝系^{15, 16)}など）と、その発達段階を理解し、使用する実験動物においてヒトに相当する時期に投与および検査を行うべきである。動物での投与期間は臨床における曝露期間の絶対日数をそのまま適用するのではなく、ヒトの器官・機能の発達期間を踏まえ、動物において対応する器官・機能の発達期間を考慮して設定する必要がある。また、発達中の器官・機能への曝露の影響が、器官発達終了後に認められる可能性があることから、想定される毒性の種類によっては器官発達終了後の評価も有用である。器官および機能が未成熟な状態では、毒性が強く発現する可能性を考慮すべきである。また、幼若動物での実験は技術的に困難を伴うことが多く、試験の精度は実験技術レベルに大きく左右されることを考慮し、技術的に確実に遂行可能な計画を立案すべきである。

・試験の種類

広範囲な毒性を検出するためのスクリーニング試験および特定の器官・機能への影響を検討するための標的毒性試験の2種類の試験は、それぞれ試験目的に合致した試験デザインを考慮して計画する。

・動物（種、性別、数、群分け）

幼若動物を用いた試験では適切な既存の非臨床データのある動物種・系統を選択することが望ましい。成熟動物による毒性試験に使用された動物種・系統を用いることにより、成熟動物と幼若動物の毒性比較が容易となる。通常、1

種の雌雄を用いることで評価可能であり、一般的にはげっ歯類が用いられるが、標的となる発達器官が明らかで詳細な評価が必要な場合には、器官の発達期間の短いげっ歯類より、非げっ歯類を用いる方が適している場合もある。

動物数は試験デザイン、評価の精度ならびに3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則を考慮して決定する。離乳前の動物の群分け方法については、対照群の動物が被験物質に曝露されないように、また児動物の特異的な遺伝的因子が特定の群に偏らないように配慮することが望ましい。

・投与（経路、頻度、用量、開始時期、期間）

投与経路および頻度は臨床での適用を参考にして決める。ただし、技術的な精度も考慮し、成熟動物のキネティクスデータなどを参考にして変更することも可能である。

投与量の選択には、成熟動物における試験および幼若動物を用いた用量設定試験などの情報が有用である。本試験の用量段階は毒性用量および用量反応性が確認できるように設定することが望ましい。高用量は幼若動物で毒性徴候がみられる用量もしくは成熟動物で毒性がみられている用量が推奨される。ただし強度の毒性の発現は、幼若動物を用いた試験の目的である幼若動物に特徴的な毒性の発現、毒性の強弱および器官発達への影響の検出を難しくする場合もあるので注意する。成熟動物との比較が曝露量も含め容易に行えるよう考慮して投与量を設定することも推奨される。幼若動物を用いた試験では無毒性量を求めることを必須とはしないが、用量設定試験などにおいて幼若動物の毒性プロファイルが成熟動物と大きく異なることを予測できた場合は、無毒性量を求めることが有用である。

投与開始時期はげっ歯類のスクリーニング試験では投与可能な日齢からとする。標的毒性試験では、標的となる器官・機能の発達時期に応じて、毒性検出に適した週／月齢を個別に選択すべきである。

投与期間はげっ歯類のスクリーニング試験では、げっ歯類の成熟動物による毒性試験の投与開始時期までとする。成熟動物による毒性試験結果を詳細に評価することにより、成熟動物による毒性試験の投与開始時期以降まで投与を継続しなければならない場合は限定的となる。標的毒性試験では成熟動物による試験および同じ薬理学的分類に属する他の薬物等の情報を参考にし、ヒトにおける標的器官および機能の発達時期に相当する使用動物の当該器官の発達期間内に投与する。一方、非げっ歯類では神経系や生殖器系の発達が長期にわたるため、器官発達終了後の評価まで実施することは実際的ではなく、評価の方法について検討する必要がある。

・検査（項目、時期、回復性）

検査項目は成熟動物の毒性標的器官を参考にし、幼若動物を用いた試験が器官・機能の発達に及ぼす影響を適切に評価できることを考慮して選択すべきである。生後に発達する器官・機能として神経系、生殖器系、骨格系、呼吸器系、免疫系、泌尿器系、循環器系、代謝系などに注目すべきである。検査時期は発達遅延の程度およびその回復の可能性について情報が得られるように、投与期間および器官の発達時期を考慮して設定する。スクリーニング試験では、反復投与毒性試験および出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の検査項目および検査時期を参考にすべきである。標的毒性試験では、必ずしも広範な検査項目が求められるわけではない。少なくとも一般状態および体重とともに、標的毒性検出に特化した検査項目が選ばれるべきであり、標的毒性が発現する場合はその回復性の検討も考慮する。

・トキシコキネティクス

幼若動物と成熟動物とで曝露の相違があるかを確認するために、幼若動物を用いた試験においてトキシコキネティクスは実施すべきである。標的毒性試験では標的器官内の薬物濃度が重要となる場合もある。

4. 試験実施時期

試験実施時期の詳細についてはICH-M3(R2)ガイドラインを参照する¹⁷⁾。幼若動物を用いた試験は一律にすべての医薬品に対して要求されるものではない。しかし、小児臨床試験開始前には、幼若動物を用いた試験実施の必要性について判断すべきである。幼若動物を用いた試験を必要と判断した場合は、有効性、安全性評価のための小児臨床試験の開始前に幼若動物を用いた試験の評価を完了しておくべきである。また、幼若動物を用いた試験開始時に、成熟動物による反復投与毒性試験の結果が利用できることが望ましい。出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の情報がある場合は参考とすべきである。なお、臨床試験で認められた有害事象の発現機序を検討するために、幼若動物を用いた毒性試験に立ち返ることも有用な場合がある。

5. 試験結果の利用

幼若動物を用いた試験の結果は、毒性の質、程度、回復性、バイオマーカーの存在、ベネフィット・リスクなどが総合的に判断され、以後の小児用医薬品開発に活用されるであろう。たとえば、小児臨床試験実施の可否や試験のデザインに影響するであろうことが考えられる。承認申請時には、試験の概要は承認申請資料(CTD)として提出され、添付文書あるいはインタビューフォームへ

の記載または市販後調査の調査項目の選択に関連する場合もありうる。

6. 文献

- 1) Dreifuss FE et al. 1987. Valproic Acid Hepatic Fatalities: A Retrospective Review. *Neurology* 37: 379-385.
- 2) Kapusnik-Uner JE et al. 1996. Antimicrobial Agents, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., Ed. JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff, RW Ruddon, and AG Gilman, McGraw-Hill, New York, p. 1124-1153.
- 3) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成 12 年 12 月 15 日、医薬審第 1334 号)
- 4) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「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」(平成 12 年 2 月 22 日、医薬審第 326 号)
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」(平成 22 年 6 月 4 日、薬食審査発 0604 第 1 号)
- 6) Wood SL et al. 2003. Species Comparison of Postnatal CNS Development: Functional Measures. *Birth Defects Research (Part B)* 68:391-407.
- 7) Rice D et al. 2000. Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Human and Animal Models. *Environmental Health Perspectives* 108:511-533.
- 8) Marty MS et al. 2003. Development and Maturation of the Male Reproductive System. *Birth Defects Research (part B)* 68:125-136.
- 9) Beckman DA et al. 2003. Landmarks in the Development of the Female Reproductive System. *Birth Defects Research (part B)* 68:137-143.
- 10) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Postnatal Bone Growth and Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:86-110.
- 11) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Lung Development. *Birth Defects*

Research (part B) 68:121-124.

- 12) Holsapple MP. 2003. Species Comparison of Anatomical and Functional Immune System Development. Birth Defects Research (part B) 68:321-334.
- 13) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development. Birth Defects Research (part B) 68:111-120.
- 14) Hew KW et al. 2003. Postnatal Anatomical and Functional Development of the Heart: A Species Comparison. Birth Defects Research (part B) 68:309-320.
- 15) Kearns GL et al. 1989. Clinical Pharmacokinetics in Infants and Children. A Reappraisal. Clin Pharmacokinet 17:29-67.
- 16) Leeder JS et al. 1997. Pharmacogenetics in Pediatrics: Implications for Practice, New Frontiers in Pediatric Drug Therapy. Pediatric Clinics of North America 44:55-77.
- 17) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「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」（平成 22 年 2 月 19 日、薬食審査発 0219 第 4 号）

附 2

治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案）

治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス（案）

概説

本ガイダンスは、医薬品開発における非臨床から初期臨床試験への移行を支援するための基本的な考え方を示すためのものである。被験薬をヒトに初めて投与する際のリスク要因を予測し、さらに、被験薬の品質、非臨床・臨床試験の進め方及びヒト初回投与に関する計画について言及する。ヒトへの初回投与量の設定、それに続く用量漸増法及び臨床試験の実施にともなう被験者リスクを低減するための考え方を示すものである。

1. 序論

第 I 相試験に参加する被験者の安全性は、考慮すべき最重要課題である。特にヒトで初めて投与される被験薬の安全性は、事前に集められた科学的知見に基づいて、個々に評価されるものでなければならない。本ガイダンスは、被験薬の非臨床試験及び、ヒト初回投与試験を計画する際、考慮すべきリスク要因を治験依頼者及び実施者に例示することにより、被験者の安全性を確保するためのものである。

一般に、事前に得られた類似医薬品及び被験薬に関する科学的知見から被験薬のリスク要因が特定される。しかしながら、試験薬の標的がヒトに対してより特異的であるという性質や他の要因により、非臨床試験からは必ずしも安全性に関する十分な情報が得られないこともある。なお、マイクロドーズ臨床試験が行われた場合には、その結果も有用な情報を提供する。

健康被験者あるいは患者でのヒト初回投与試験への移行の際には、多数の情報源を基に、初回投与量の算出法、それに続く用量漸増法、投与間隔、リスク管理方法を含む、ヒト初回投与試験計画を定める必要がある。

なお、試験結果は、被験薬に含まれる不純物により影響を受けることから、非臨床試験及び臨床試験を通じて被験薬の品質の一貫性が求められる。また、被験薬の品質、それ自体がヒト初回投与試験においてリスクを増大されるものであってはならない。その他、本ガイダンスで提示するようなリスク要因についても配慮すべきである。

本ガイダンスは既存の参考資料(参考文献参照)と共に読まれるべきである。

また、これらの参考資料は将来変更される可能性があるため、最新の知見に基づいて考慮されたい。

2. 対象とする範囲

本ガイダンスは、新規の化学合成医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品

に適用し、また、ワクチンにも適用可能な場合がある。ただし、遺伝子及び細胞治療用医薬品は除く。ヒト初回投与試験前に実施される被験薬の品質確保、非臨床試験や第Ⅰ相試験における単回及びそれに引き続く用量漸増試験を対象とするものである。また、マイクロドーズ臨床試験については、我が国の指針及びICH M3 (R2) ガイドラインを参照すべきである。なお、両者の内容に異なる点があるがそれらの点については、より新しい後者の内容を参照されたい。

3. ガイダンス主文

新規被験薬は非臨床試験によりヒト初回投与前にリスクを予測するための安全性データが収集されるが、非臨床試験ではヒトにおける重篤な有害作用を十分に予測できないことがあり、非臨床試験及びヒト初回投与試験のデザインは慎重に検討することが必要とされる。ヒト初回投与試験を計画する際、治験依頼者及び実施者は、リスク要因を特定しリスク低減策を検討しなければならない。小児等の特別な集団については、本ガイダンスで述べる原則に加え特別な考慮が必要である。

3.1 リスク要因

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（作用部位）の特性、3) モデル動物の妥当性についてヒトへの安全性予測を困難とさせるような情報が得られている場合、あるいは十分な情報が欠如している場合には、ヒト初回投与時におけるリスクが増大する。

初回治験計画届出の際には、治験依頼者はヒト初回投与試験に関する以下の項目について、被験薬ごとに検討しなければならない。

1) 被験薬の作用機序

被験薬の主薬理作用及び副次的薬理作用に関する知見は、ヒトでの薬理作用や安全性を推測する上で重要である。また、生命維持に特に重要な生理的機能（心血管系、中枢神経系及び呼吸器系）に対する作用は、ヒト初回投与前に明らかにしておかなければならない。標的の種特異性が高い被験薬の場合、ヒトに類似した生物学的活性を示す適切な動物種を用いて薬理試験を実施すべきである。非臨床安全性試験で検出されなかった毒性がヒトに生じる可能性を推定する際には、ヒト由来の細胞や組織を用いた*in vitro*試験によって示された薬理作用の種差に関する結果が有用である。

被験薬の主薬理作用及び副次的薬理作用を理解するためには、被験薬に関連する主要な薬理作用標的および受容体への結合親和性及び占有率、効果の持続時