

間及び用量－反応関係を検討することが有用である。同定された分子に作用する既存薬の情報がない場合や、標的分子が複数のシグナル伝達経路を活性化／遮断する場合（以下、①）、もしくは生理的なコントロール機能を超えて薬理作用が発現する可能性がある場合（以下、②）等は、非臨床試験結果から予期できない有害作用が発現し得るリスクを考慮して、推定最小薬理作用量

（MABEL: Minimal Anticipated Biological Effect Level）の推定に用いられる非臨床試験系の妥当性について、十分な説明が必要である（MABELに関する詳細は3.3.6項に記載）。有効成分が分子構造上複数の活性部位を持つ場合は、それぞれの活性部位を介した作用機序を明らかにするとともに、単独の活性部位では認められない作用が発現する可能性も考慮すべきである。

標的分子の構造、組織分布、細胞特異性、生体内での制御機構、生物学的活性、疾患との関連性等を理解することで、薬理作用の種差、遺伝子多型、薬物相互作用等の予測に役立つ。

例えば、以下の作用機序には特に注意が必要である：

- ① 標的分子が、複数のシグナル伝達経路に関わる場合（例えば、標的分子が多様な生物学的活性を惹起する場合や生体内で広範に発現している場合）。
- ② 生理学的フィードバック機構では十分に制御できない懸念のある生物学的カスケードやサイトカイン放出（例えば、CD3又はCD28に対するスーパーアゴニスト）。

また、作用機序に関連するリスク要因を検討する際には、以下の点に配慮すべきである。

- ① 関連する作用機序を持つ化合物を過去にヒトへ曝露した際の安全性。
- ② 動物モデル（トランスジェニック、ノックイン、又はノックアウト動物を含む）において、主あるいは副次的薬理作用により重篤な毒性リスクが示されたか。
- ③ 被験薬の分子構造に関する新規性（例えば、親化合物に比べて高い受容体相互作用を持つ新たな構造様式）。

2) 標的の特性

被験薬の標的分子の特性がヒトへの初回投与におけるリスクに重大な影響を及ぼす可能性があることから、治験依頼者は可能ならば以下の事項について考慮する：

- ① 標的の構造、組織分布（ヒトの免疫系細胞における発現を含む）、細胞特異性、疾患特異性、生体内での制御機構、発現量、反応カスケードの下流への影響等、これらの要因の健康被験者と患者間の差異。

② 標的分子の遺伝学的多様性が薬理学的作用に及ぼす影響。

3) 非臨床試験における動物モデルの妥当性

治験依頼者は必要に応じて、標的分子の相同性、組織分布、シグナル伝達経路及び生物学的活性について非臨床試験に用いる動物モデルとヒトとの間で比較予想すべきである（3.3.1も参照のこと）。被験薬の薬理学的及び毒性学的影響について、適切なモデル動物又は相同タンパクを用いた代替法がない場合には、ヒトにおけるリスクが増大する。

3.2 治験薬の品質確保

治験薬の製造管理及び品質管理は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について」（平成20年7月9日薬食発第0709002号）に基づいて行う。治験薬の品質確保に求められる要件のうち、ヒト初回投与試験に用いる被験薬において必要と考えられる事項を以下に記載する。

3.2.1 構造/物理的・化学的性質及び物質量/力価の評価

適切な分析法を用いて、構造と物理的・化学的性質を明らかにする。糖タンパク質のように不均一性が高い被験薬で、このことが薬理プロファイルに影響を与える可能性のある場合は、このことと薬理作用との関係を明らかにしておく必要がある。

初回投与量を設定するためには、物質量に対する信頼性のある定量法を定めておくことが重要である。高分子物質等を有効成分とする被験薬で、投与量を力価で規定する場合は、当該被験薬の生物学的性質に基づき生物活性測定法を設定し、必要に応じて力価の基準となる標準物質を定めておく。投与量を物質量で規定する場合も力価を測定し、比活性を求めておくべきである。被験薬がタンパク質の場合、保存期間中に有効成分が劣化したり、容器等に吸着したりすることがあるので、被験薬の安定性や容器等への吸着性を検証し、意図する投与量が保証されていることを確認する。

3.2.2 不純物の管理

原薬及び製剤の製造工程を勘案し、安全性への影響が懸念される不純物の混入が否定できない場合は、健康被害を生じないと考えられるレベルであることを確認する。低分子化合物や核酸のように化学合成により製造される被験薬に一定レベル以上含有される不純物に関しては、ICH Q3A、Q3B及びQ6Aガイドライン等を参考に、必要に応じて文献情報や非臨床試験結果に基づき、安全性に問題がないことを示すべきである。

組換えタンパク質を有効成分とする被験薬には、目的物質由来不純物として凝集体や分解物、製造工程由来不純物として宿主由来タンパク質、感染性物質としてウイルスやマイコプラズマ等が混入する可能性がある。意図しない凝集体や宿主細胞由来タンパク質は、免疫原性を高めることにより有害作用を引き起こす可能性があるので可能な限り除去する。ヒトや動物由来の細胞株を生産基材とする場合は、製造工程の適切な段階で感染性ウイルス否定試験及びセル・バンクの純度試験を実施することにより、ウイルス汚染等に関する被験薬の安全性を確保する必要がある（ICH Q5A及びQ5D参照）。製造工程においてヒトその他の生物（植物を除く。）に由来する原料又は材料を使用している場合は、「生物由来原料基準」（平成15年5月20日厚生労働省告示第210号）を遵守する。ウシ血清等で生物由来原料基準に適合しない原材料をやむを得ず使用している場合は、その旨を被験者に情報提供する。

剤形に応じて、無菌試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験等を実施し、ヒトに投与する薬物として適切な品質が確保されていることを確認する。試験方法として日本薬局方一般試験法が参考となる。

3.2.3 品質の一貫性の確保

非臨床試験とヒト初回投与試験に用いる被験薬は、同一ロットもしくはロット間で均質性が保証されたものでなければならない。医薬品開発の過程では、製造スケールの拡大等の理由により、製造工程がしばしば変更される。製法変更は、被験薬の品質、有効性及び安全性に影響を及ぼすことがあるので、非臨床試験とヒト初回投与試験で被験薬の製法が異なる場合は、製法変更前後での同等性を確認すべきである。

遺伝子組換えタンパク質等を有効成分とする被験薬の同等性の考え方については、ICH Q5E及びS6ガイドラインを参考にする。非臨床試験後に製法が変更され、変更前後で品質に差異が認められた場合、既存の知見から有効性・安全性に影響がないことを十分に類推できなければ、ヒト初回投与試験に用いてはならない。類推できない場合は、追加非臨床試験を実施し、品質の差異が非臨床試験結果に影響を及ぼさないことを確認した上で、ヒト初回投与試験に用いるべきである。

製造販売承認申請を見据え、効率的に医薬品開発を進めるため、規格を設定しておくことが望ましい。規格の設定には、特性解析結果及びロット分析データを考慮する（ICH Q6A及びQ6Bガイドライン参照）。

3.3 非臨床的側面

3.3.1 動物モデルの妥当性の確認

被験薬に対するヒトと動物の生物学的反応は、質的又は量的に異なる場合が

ある。例えば、標的分子に対する結合親和性、組織分布、標的への結合の結果に伴う生物活性、標的分子の細胞内における制御機構、代謝あるいは生体恒常性を維持するための代償性反応等により、作用に相違がみられることがある。*in vitro*試験において、ヒトと動物との間で薬理作用に差異が認められた場合には、動物実験成績から、臨床試験における有効性・安全性を予想することが困難な場合がある。また、*in vitro*試験でヒトと動物との間で同様の薬理作用が認められた場合でも、必ずしも*in vivo*試験で同様の反応が担保されるものではないことに留意すべきである。

以上のことから、極めて種特異性が高い被験薬を用いた動物試験では：

- ① ヒトで意図する薬理作用が動物で発現されとは限らないこと、
- ② 薬物動態学(PK)と薬力学(PD)的結果の関係についての解釈を誤る可能性があること、
- ③ 毒性学的影響を適切に予測できない可能性があること、

に留意しなければならない。

得られた知見の重要性については、*in vivo*、*ex vivo*及び*in vitro*試験成績を考慮する必要がある。

*in vitro*試験においてヒトに対し、高い種特異性を示す被験薬の場合は、ヒトへのリスクを非臨床試験から評価することは難しい。たとえ動物モデルにおいて重篤な毒性が認められたとしても、この種特異性が原因となる場合はヒトでのリスクを意味するものではない。また、この逆の場合もある。

動物種の妥当性を示す際には、以下を参考に検討する：

1) 標的分子の発現、組織分布及び一次構造。

ただし、ヒトと動物との間で標的分子に高い相同性が見られる場合でも、同等の薬理作用を示すとは限らない。

2) PD的側面

- ① 標的結合親和性、受容体占有率及び薬理学的活性。
 - ② 適切と考えられる場合には、付加的な機能ドメインの動物における活性データ（例えばモノクローナル抗体に対するFc受容体*系）。
- *Fc受容体：免疫グロブリン（抗体）分子のFc部位に対する受容体である。

3) 代謝及びその他のPK的側面

4) ヒト及び動物試料（ヒト型試験系も含む）を用いた交差反応性（例えばモノクローナル抗体等）等がある。

動物モデルの選択についてはその理由を明確にすること。妥当な動物種が存在しない場合は、相同タンパク質又はヒト型標的分子を発現している遺伝子改変動物の利用が考えられる。相同タンパク質と標的受容体の相互作用により、被験薬を投与した時にヒトで予測される生物学的活性が惹起される場合には、ヒトでのリスク評価においてより有益である。また、ヒト細胞を用いた*in vitro*試験により、適切な追加情報を得られる場合がある。

被験薬の非臨床安全性評価においては、使用する全ての動物モデルの妥当性と被験薬の評価における限界について慎重に検討すべきである。

3.3.2 薬力学

PD試験は作用機序を明らかにし、標的に対する生物学的影響に関する知見を提供するものでなくてはならない。これらのデータは薬理学的作用の特性を明らかにし、最も適切な動物モデルを同定するのに役立つ。一次的及び二次的PD的性質を、動物及びヒトの*in vitro*の系及び*in vivo*動物モデルで十分に解明すべきである。これらの試験には標的親和性についての系が含まれているべきであり、標的への結合及び受容体占有率、薬理作用の持続時間及び用量－反応関係の検討といった機能的反応と結びついていることが望ましい。

薬理学的作用の用量／濃度－作用曲線は、主要な薬理作用及び活性本体を特定するために、十分な用量ステップを用いて検討すべきである。

3.3.3 薬物動態

ヒト初回投与前に、主要な安全性試験に使用された動物モデルにおいてトキシコキネティクスデータを入手できるようにすべきである (ICH S3, S6,及び M3 (R2) ガイドライン)。

適切な動物モデルにおいてPD的効果が安全性の問題に結びつく疑いがある場合には、毒性試験で使用される用量より低用量での血中濃度も測定すべきである。

3.3.4 安全性薬理試験

ヒト初回投与前には、主要な生理的機能（例えば、心血管系、中枢神経系及び呼吸器系）に及ぼす機能的な影響を明らかにすべきである (ICH S7A, S7B, S6及び M3 (R2) ガイドライン)。また、必要に応じて他の器官系への影響を検討するための追加試験を実施する。特に、免疫系を標的とする被験薬については、ヒト試料も含めた*in vitro*試験により、予期せぬ有害作用発現の可能性について検討しなければならない。

3.3.5 毒性試験

毒性試験の計画は適切な動物種を用いて実施し、トキシコキネティクスを含めて評価しなければならない。ヒトでのリスクに影響を与える要素が特定された場合には（第3.1節）、必要に応じて適切な評価項目の追加を検討すべきである。

適切でない動物種を用いた毒性試験からは誤った結論が導かれる可能性がある。相同タンパク、遺伝子改変動物、あるいはヒト細胞を用いた*in vitro*試験により、被験薬の安全性評価に資する情報が得られる場合がある。ヒトタンパクあるいはヒト型タンパクは、実験動物において免疫原性を示す傾向があり、反復投与毒性試験では、中和抗体等の発現により、ヒトでの影響を検討できない場合がある。

病態モデル動物では、薬理学的作用、PK、疾病に関連する標的分子の発現、臨床での用法/用量及び安全性に関して有益な情報が得られることがある。このため、非臨床試験で一般的に用いられる動物種に代わって、病態モデル動物を用いた試験が利用される場合があるが、その場合、当該試験が被験薬の安全性評価に有用であることを科学的に説明すべきである。

3.3.6 ヒト初回投与量の算出

ヒト初回投与量の算出は、被験者の安全性を確保するために重要である。入手可能な全ての情報を考慮して、初回投与量を設定すべきであるが、どのような情報をどのように利用するかは、ケース・バイ・ケースの原則に基づいて判断すべきである。場合によっては複数の方法を用いるべきである。

一般的にヒト初回投与量は、最も感度の高い動物種を用いた非臨床毒性試験における無毒性量（NOAEL: No Observed Adverse Effect Level）をもとに、アロメトリック補正（参考文献参照）、あるいは、薬物動態情報に基づいて補正され、さらに被験薬の特性や臨床試験デザインを踏まえた安全係数を設定して算出される。

特定のリスク要因（第3.1節）に影響される被験薬については、さらに付加的手法を用いて用量を設定すべきであり、PDに関する情報が有用な場合がある。つまり、MABELを用いて初回投与量を設定する場合には、ヒトと動物の間で被験薬に対する生物学的活性に差異がないか検討し、*in vitro*及び*in vivo*試験から得られたPK/PDに関する全ての情報を利用すべきである。その情報には、

- ① ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞を用いた標的及び受容体結合親和性及び占有率についての試験

- ② ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞を用いた用量－反応曲線
 - ③ 適切な動物種を用いた薬理学的用量における推定曝露量
- 等が挙げられる。

ヒトにおける有害作用の発現を回避するために、安全係数を適用して、MABELから初回投与量を決定する場合があるが、この場合には、被験薬の新規性、生物学的活性、作用機序、被験薬の種特異性、用量作用曲線の型等を踏まえ、安全係数の妥当性を説明すべきである。

ヒトへの初回投与量を決定する上で、NOAEL、MABEL等算出根拠の違いにより異なる値が得られた場合には、正当な理由がない限り最小の値を用いるべきである。また、例えば癌患者における従来の細胞毒性のある被験薬では、その他の手法も検討される。（参考文献参照）

3.4 臨床試験

3.4.1 一般的な考え方

ヒト初回投与試験に参加する被験者の安全性は、リスク要因を特定し、それを計画的に低減することによって高めることができる。これらのリスク要因を低減するために、試験計画をたてる際は下記の事項を検討すべきである。

- ① 対象被験者
- ② 実施施設
- ③ 初回投与量とその決定根拠
- ④ 投与経路及び速度
- ⑤ 用量群ごとの被験者数
- ⑥ 同一用量群内の被験者への投与順序及び間隔
- ⑦ 用量漸増の手法
- ⑧ 次の用量群への移行基準
- ⑨ 投与中止基準
- ⑩ 被験者への投与、用量増加、臨床試験の変更又は中止手順及びこれらの責任者

一般的に、被験薬の薬理作用及び標的作用が、生命維持に重要な器官等に大きな影響を示すほど、また、リスク要因が重大であればあるほど、ヒト初回投与試験における投与量の設定、リスク回避等の措置は重要になる。つまりヒト初回投与試験計画に組み込むべき予防的措置を考慮する必要性が高まる。治験実施計画書には発現可能性のある有害事象／副作用を監視・管理するためのリ

スク管理方法、臨床試験を変更又は中止する手順及びこれらを決定する責任者を記載すべきである。同じ用量群での次の被験者への投与及び／又は用量を増加させるべきかの判断基準についても治験実施計画書に記載すべきである。治験依頼者は、治験実施計画書及び関連するリスク要因について専門家による評価を受け、これらの対策が適切に治験実施計画に組み込まれるようにすべきである。

第Ⅰ相臨床試験でもプラセボ投与が含まれる場合がある。プラセボを使用する必要性、プラセボ又は被験薬を投与される被験者数を適切に考慮し、治験実施計画書に記載すべきである。必要に応じて、いつでも割付コードを開示できるようにしておくべきである。

被験者のリスクに関して不確実性の高いヒト初回投与試験の計画においては、非臨床試験における被験薬の薬理作用・毒性作用等からの情報と結びつけることのできるPD的指標（バイオマーカー等）を考察しておくことが推奨される。

3.4.2 治験実施計画書

3.4.2.1 ヒト初回投与試験における被験者の選択

通常、初回投与試験では被験者が治療上の恩恵を受けることは期待されていない。従って考慮すべきことは、被験者が患者であれ、健常人であれ、安全性及び人権の確保と迅速な救急対応、並びに事故が起きた場合の補償であり、そして、臨床試験より得られる知見の価値である。

治験対象集団（すなわち、健康被験者又は患者）の選択は、被験薬ごとに治験依頼者によって以下の項目についてその正当性が十分に示されなければならない。

- ① 被験薬に固有のリスク
これらのリスク（及びそれについての不確実性）は、可能ならば定量化する。
- ② 短期及び長期投与の場合に懸念される毒性
- ③ 適切な動物モデルの有無
- ④ 標的が健康被験者に存在するか、あるいは患者のみであるか
例えば癌患者におけるがん細胞等。
- ⑤ 患者間における個体間変動の大きさ
- ⑥ 予想される有害事象／副作用に対する被験者の忍容性
- ⑦ 対象となる患者群と健康被験者の間に薬理遺伝学的差異がある可能性
- ⑧ 患者が他の医薬品や医療手段から利益を得られる可能性
- ⑨ 被験薬の予測される治療濃度域

患者を対象とする場合においても、可能な限り被験薬と同時期に別の薬物投与を行うことは避けるべきである。相互作用により患者の反応をより増大させ、その結果（有害作用等）が被験薬に起因するものかの解釈を困難にさせるからである。従って、最近臨床試験に参加した被験者は正当な理由が示されない限りヒト初回投与試験に参加させるべきではない。計画書には被験薬への同時曝露や直後の連続曝露を避けるための明確な除外基準を設けなければならない。

3.4.2.2 投与経路と静脈内投与速度

ヒトへの初回投与の投与経路及び静脈内投与速度の選択は、非臨床データに基づいて正当性を示す必要がある。静脈内投与の場合には、急速投与より、ゆっくりと点滴投与する方が安全性が高い。この点滴投与により有害作用発現の監視が容易になり、重篤な有害作用発現時には被験薬の投与中止等の対応が可能となる。

3.4.2.3 試験デザイン

通常、ヒト初回投与試験は、各用量ステップにおいて（場合によってはプラセボ数名を含む）群間漸増法で実施される。しかしながら、抗体医薬品等で高リスクが予測される場合には、初めは一人の被験者に被験薬を単回投与するように計画することもリスク低減に有用である。その後の用量群においてもリスクを低減するため、例えば、用量を上げるたびにまず1名で安全性を評価してから進めることがより適切である場合もある。このような場合には、引き続き被験者への投与の前に、被験者に現れる反応及び有害事象を観察し、結果を解釈するための十分な観察期間が必要である。観察期間の設定には類似医薬品の経験的情報と同定されたリスク要因も考慮に入れるべきである。

被験者の数（コホートの大きさ）はPK並びにPD的パラメータの変動の程度及び次の用量・試験へ進むために必要な情報や試験目的によって決まる。

3.4.2.4 増量基準

用量を漸増する際の増量基準は、低用量群において予め特定されたリスク要因を評価するためのものであり、次ステップにおけるリスクを低減するものである。増量判定基準は事前に検討し、治験実施計画書に記載すべきである。各コホートにおいて治験実施計画書に従って被験者に対処し、被験者からのデータ／結果について十分評価する必要がある。なお、予期せぬ有害事象により、用量の増加、増量幅の修正が必要になる場合がある。

各コホート間の投与間隔は、これらの検討が十分に行える期間が必要であり、非臨床及び臨床のPK/PDデータ、さらに、入手可能ならば、類似医薬品のデータ

により定められるべきである。

3.4.2.5 用量増加の計画法

用量増加は、傾きが急な薬物用量-反応曲線、濃度-反応曲線及び用量-毒性曲線等の非臨床研究により同定されたリスク要因を慎重に考慮し進めるべきである。

二つの投与間の用量増加は、非臨床試験で認められた用量-毒性曲線と用量-作用関係のうち、より傾きが急なものを根拠として採用すべきである。

すなわち、曲線の傾きが急であればあるほど、用量の増分はより低い値を選ぶべきである。次の用量レベルを選択する場合には、PD的作用発現の可能性及び副作用発現の危険性について考慮すべきである。

すでにヒトで試された用量で得られた被験薬の濃度、PD的作用及び安全性についての情報がある場合には、これらは参照すべき最も重要な情報である。通常、初回投与量は非常に低用量であるため、何ら薬理反応を示さないことが予想される。何ら臨床症状・所見が観察されない場合は次の用量に対する事前注意は前のステップの用量と同じである。

ヒトにおける情報がない場合での投与量増量幅の決定は不確実性を含んでおり、前のコホートから得られたPK/PDおよび安全性の情報をもとに、投与量、用量増加手法を見直ししなければならないこともありえる。この場合のために、試験計画書に投与量変更の可能性とその手順を記載しておくべきである。

3.4.2.6 中止する場合の基準ルール及び投与継続に関する決定

治験実施計画書には、各コホートへの移行及び試験の中断・中止についてのルールを定めておくべきである。被験者への投与、用量増加及びコホートや臨床試験の中断・中止の決定についての手順及び責任者について規定すべきである。多施設共同試験の場合、施設間の緊急連絡の手順及び責任者を定めることが特に重要である。

3.4.2.7 有害事象／副作用についてのモニタリングと連絡

試験デザインには、有害事象／副作用のモニタリングに特化した計画を含めるべきである。また、起こりうる副作用を特定するために、被験薬の作用機序、非臨床安全性試験による知見及び予想される反応のすべてを利用すべきである。治験に関わる臨床スタッフは、これらの反応、あるいは当該の反応以外の重篤な有害事象／副作用を見出すためのトレーニングを受ける必要がある。ヒトにおいて予測される有害事象／副作用がある場合には、治験計画書にそれらに対する処置を予め記すべきである。また、利用可能な解毒薬、その解毒薬の保管

場所、補助的な処置、緊急施設及び医療スタッフの利用可能性についても明確にしておく必要がある。

観察期間の長さ及び観察内容については、PK、PD及び安全性評価項目に基づいてその正当性を示さなければならない。長期間にわたる生理学的変化や回復性の悪い毒性が見込まれる場合は、特に注意して設定する必要がある。

3.4.3 臨床試験の実施場所及び人員

ヒト初回投与試験は、適切な臨床施設において、必要な教育と訓練を受け、初期段階の臨床試験（つまり第I相、第II相）を実施するために十分な専門知識と経験を持つ治験担当医師と適切なレベルの訓練を受け経験を持つ医療従事者によって実施されるべきである。これらの医師や臨床スタッフは、被験薬やその標的、作用機序及び予想される有害作用について理解しているべきである。

臨床試験に従事する施設は、緊急事態（心肺停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等）に対応可能な設備やスタッフを備え、被験者の移動や治療に関する責任と業務遂行についての手順を定めた集中治療施設を利用できるようにしておく。

ヒト初回投与試験は、単一の治験実施計画書として同一施設で実施するのが原則である。いくつかの施設が関与する場合には、適切な計画により全ての被験者の安全性を確保する、十分な情報伝達システムが必要である。予期せぬ重大な被験薬の安全性に関する知見は、このシステムにより迅速に参加施設に伝達すべきである。

(科学的及び法的) 参考文献

品質的見地

- ① 治験薬GMP：平成20年7月9日 薬食発第0709002号 治験薬の製造管理，品質管理等に関する基準（治験薬GMP）について
- ② バイオ医薬品：平成12年2月22日 医薬審第329号ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価について（ICH Q5Aガイドライン）
- ③ 平成10年1月6日 医薬審第3号 組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（ICH Q5Bガイドライン）
- ④ 平成10年1月6日 医薬審第6号 生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験について（ICH Q5Cガイドライン）
- ⑤ 平成12年7月14日 医薬審第873号 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来，調製及び特性解析について（ICH Q5Dガイドライン）
- ⑥ 平成17年4月26日 薬食審査発第0426001号 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について（ICH Q5Eガイドライン）
- ⑦ 平成13年5月1日 医薬審発第571号 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について（ICH Q6Bガイドライン）
- ⑧ 化学合成医薬品：平成15年6月3日 医薬審発第0603001号 安定性試験ガイドラインの改定について（ICH Q1A（R2）ガイドライン）
- ⑨ 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訂について（ICH Q3Aガイドライン）
- ⑩ 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訂について（ICH Q3Bガイドライン）

⑪ 平成13年5月1日 医薬審発第568号 新医薬品の規格及び試験方法の設定について（ICH Q6Aガイドライン）

⑫ 平成10年3月30日 医薬審第307号 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて（ICH Q3Cガイドライン）

⑬ 感染性物質関連：平成15年5月20日 厚生労働省告示 第210号 生物由来原料基準

⑭ 平成15年8月1日 薬食審査発第0801001号 ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて

⑮ 平成15年11月7日 薬食審査発第1107001号，薬食安発第1107001号，薬食監発第1107001号，薬食血発第1107001号 血漿分画製剤のウイルス安全性対策について

⑯ 試験法関連：平成18年3月31日 厚生労働省告示第285号（最終改正 平成22年7月30日）厚生労働省告示 第322号 日本薬局方

⑰ 平成16年 3月30日 厚生労働省告示 第155号（最終改正 平成21年10月16日）厚生労働省告示 第446号 生物学的製剤基準

非臨床的見地

① 平成22年2月19日薬食審査発0219第4号「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」

② 平成12年2月22日医薬審発第26号「バイオテクノロジー応用医薬品の臨床における安全性評価について」

③ 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」

④ 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」

⑤ 平成10年6月26日医薬審第496号「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」

⑥ Position Paper on the non-clinical safety studies to support clinical trials with a single micro dose (CPMP/SWP/2599/02)

臨床的見地

① 平成9年3月27日薬発第430号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」

② 平成10年4月21日医薬審発第380号「臨床試験の一般指針について」

③ 平成13年6月1日医薬審発第796号「医薬品の薬物動態試験について」

④ EUDRALEX- Vol. 10 – Clinical trials. In particular: Chapter I: Application and Application Form and Chapter II : Monitoring and Pharmacovigilance.

⑤ Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medical products. EMEA/CHMP/SWP/ 28367/07

⑥ Sims J. Member of ABPI/BIA Early Stage Clinical Trials Taskforce. Calculation of the Minimum Anticipated Biological Effect Level (MABEL) and 1st dose in human. In: EMEA Workshop on the Guideline for first-in human clinical trials for potential high-risk medicinal products. 12 June 2007 London. Available from: http://www.emea.europa.eu/pdfs/conferenceflyers/first_in_man/05-J_Sims_AstraZeneca.pdf

II. 研究代表者報告

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）
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
	中村和市	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

研究要旨

わが国において有効且つ安全な小児用薬の開発を促進するために、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。本ガイドライン案は、幼若動物毒性試験法について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、諸外国のガイドライン等にも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で

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。また本ガイドラインにおいては、諸外国のガイドライン等にも対応できる内容であることも重要であると考えられる。

本研究では、現在の科学水準を満たし、

かつ諸外国のガイドライン等にも対応できる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、ガイドライン案を作成することを最終目的とした。

B. 研究方法

研究分担者代表者は幼若動物毒性試験法に関連の深い研究協力者の協力のもと、ガイドライン案の作成を遂行した。

またガイドライン案作成に当たっては、欧米における既存のガイドライン等を参考に比較検討した。

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。とくに、2007年に製薬協タスクフォース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た「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」を骨子としてガイドライン案の一次案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究では動物等の取り扱いはなし

C. 研究結果

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1回検討会の結果

ガイドライン案作成手順として、本ガイドライン案は、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」を骨子とした。さらに、米国FDAおよび欧州EMA 諸外国のガイドラインの内容を審議し、ガイドライン案作成に至る経緯および幼若動物試験の重要点と必要性について検討会内で討議し、必要に応じてガイドラインに盛り込むこととした。

報告あるいは討議された主な内容を以下に記載する。

海外における幼若動物毒性試験に関するガイドライン等の国際動向について

小児用医薬品の現状の問題点として、添付文書に記載されていないが使用されており、有効性・安全性の担保がない、また副作用救済がない等が挙げられ、その具体例が示された(リタリン等)。科学的にも幼若動物への投与では、毒性の増強や小児に特異的な毒性発現等、発達期曝露に特徴的な毒性発現の存在が報告されている。また、カバーする年齢幅(0~16歳)についても問題点がある等の指摘があった。国際動向として、米国では2006年にガイダンスが、EUでは2008年にガイドラインが発表された。欧米の法規制では、動物種などの相違点はあるものの、基本的には幼若動物試験の重要性の認識、成長と発達への影響に重点を置く点等、多くの共通点も存在する。一方、日本では2007年に製薬協案が呈示されているが、法的規制はない。

製薬協活動について

製薬協TF14で2005年に実施したアンケート調査結果の報告より、多くの企業で反復投与による幼若動物毒性試験を実施しており、毒性の増強あるいは幼若動物に特徴

的な毒性発現を経験している企業がかなりあることから、ほぼ全社が日本における幼若動物試験法のガイドライン制定の必要性ありと回答していた。

2010年に開催された幼若動物試験ワークショップ(WS)について

同WSにおける討議された最近の幼若動物毒性試験に関する国際動向についての報告があった。

第1回検討会の討議結果より、前回の製薬協TFがまとめたガイドライン案作成から数年が経過していることから、より最新の動向を踏まえたものをガイドライン案の一次案とし、第二回の検討会においてガイドライン一次案について、その詳細を検討することとした。

第2回検討会の結果

第1回の検討会の討議内容を踏まえ、ガイドライン案の一次案が提出され、内容について検討を行った。特記すべき討議事項は以下のとおりである。

2.試験の必要性の検討の項

幼若動物を用いた試験が必要と考えられる場合について、スクリーニング試験の必要ありと判断するために考慮すべき点が多くあることから、活発な討議が行われた。

幼若動物を用いた試験が不要と考えられる場合については、off targetの問題、敢えて本項目を記載する意義、不要とする何らかの記載が必要ではないか等、活発な議論がなされた。

3.試験計画

計画の際の注意事項について、本項では、幼若動物試験の考え方が記載されており、活発な議論がなされたが、原文を採択とな

った。

トキシコキネティクスについては、TKを行うことのみを記載することで一致した

4.試験実施時期

ICHのM3の記載との整合性をとる方向で修文することとなった。

5.試験結果の利用

この項目の必要性についてのコメントがあったが、FDAのGLにも対応部分があることから記載することとした。

D. 考察

第1回検討会での討議の結果、本検討会では、ガイドライン案作成のポイントとして

- 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
- GL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な配慮が必要

等が挙げられた。

第2回検討会の結果から、幼若動物毒性試験法ガイドライン案の記載内容がほぼ固まったが、一部の討議事項については修文したものを二次案とし、この二次案をメールにて討議して最終案として報告書に掲載した。

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、詳細についてはQ&Aの形で今後解説書としてまとめる予定である。

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。本ガイドライン案は、幼若動物毒性試験法について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てまとめ、諸外国のガイドライン等にも対応できる内容とした。また本ガイドライン案には基本方針のみ掲載し、詳細については Q&A の形で今後解説書としてまとめる予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

G-1. 論文発表

該当なし

G-2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ガイドライン案作成にあたり参考とした文献一覧

1. Guidance for Industry Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products
U. S. Department of health and Human services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2006 Pharmacology and Toxicology
2. Guideline of the investigation of medicinal products in the terms and preterm neonate, European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use Doc. Ref. EMEA/536810/2008
3. 小児適応医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床試験 (1) —申請資料調査—
永山 隆、馬場 伸之、後藤 浩彦、百々 哲史、下村 和裕、小池 康司、名和 徹、堀本 政夫、佐神 文郎、医薬品研究 Pharm. Regul. Sci. 39(3)127—133(2008)
Non-Clinical Juvenile Animal Studies for Pediatric Drugs (1) —Investigation of NDA Documents and Assessment Reports in Japan—Takashi NAGAYAMA, Nobuyuki BABA, Hirohiko GOTO, Tetsushi DODO, Kazuhiro SHIMOMURA, Kouji KOIKE, Toru NAWA, Masao HORIMOTO, and Fumio SAGAMI
4. 小児適用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床試験 (2) —アンケート調査—
百々 哲史、下村 和裕、堀本 政夫、小池 康司、名和 徹、永山 隆、馬場 伸之、後藤 浩彦、佐神 文郎、医薬品研究 Pharm. Regul. Sci. 39(3)134—141(2008)
Non-Clinical Juvenile Animal Studies for Pediatric Drugs (2) —Questionnaire survey—
Tetsushi DODO, Kazuhiro SHIMOMURA, Masao HORIMOTO, Kouji KOIKE, Toru NAWA, Takashi NAGAYAMA, Nobuyuki BABA, Hirohiko GOTO and Fumio SAGAMI
5. 小児適用医薬品開発のための幼若動物を用いた非臨床試験 (3) —FDA ガイダンス及び EMEA ドラフトガイドラインからみた欧米当局の幼若動物試験に関する見解—
堀本 政夫、小池 康司、名和 徹、永山 隆、馬場 伸之、後藤 浩彦、百々 哲史、下村 和裕、佐神 文郎、医薬品研究 Pharm. Regul. Sci. 39(3)142—167(2008)
Non-Clinical Juvenile Animal Studies for Pediatric Drugs (3) —Current Perspectives of the Authorities on This Topic from the FDA Guidance and EMEA Draft guideline—
Masao HORIMOTO, Kouji KOIKE, Toru NAWA, Takashi NAGAYAMA, Nobuyuki BABA, Hirohiko GOTO, Tetsushi DODO, Kazuhiro SHIMOMURA and Fumio SAGAMI