

201132069A

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設定等の推進に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 西川 秋佳

平成 24(2012)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設定等の推進に関する研究

## 総括研究報告書

研究代表者 西川 秋佳

平成 24(2012)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設定等の推進に関する  
研究 . . . . . 西川 秋佳 p.1

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  
附2. 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス  
附3. 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(英文)  
附4. 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス (英文)  
附5. 「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」  
に関する質疑応答集（Q&A）  
附6. 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンスに関  
する質疑応答集（Q&A）  
附7. 「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」  
に関する質疑応答集（Q&A）(英文)  
附8. 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンスに関  
する質疑応答集（Q&A）(英文)

## 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. 93

## III. 分担研究報告

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.113

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

. . . . . p.139

# 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設定等の推進に関する研究

研究代表者	西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長
研究分担者	小林 真一	昭和大学 医学部薬理学 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
	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 真紀	日本製薬工業協会 臨床評価部会
	辻出 清和	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
	竹藤 順子	中外製薬株式会社富士御殿場研究所
	張本 敏江	昭和大学 助教

## 研究要旨

本研究は、幼若動物を用いた毒性試験ガイドラインおよび初期用量設定に関するガイダンスの適正な実施運用を図るための解説作成を目的として実施した。平成 22 年度に作成したガイドライン・ガイダンス案は、臨床試験の初期投与量および小児用医薬品という特殊性と重要性に鑑み、本解説では、ガイドライン・ガイダンス案について具体的な補足説明を行っただけでなく、各ガイドライン・ガイダンス案に対する主要なパブリックコメントへの回答も参考として Q&A 形式にてまとめた。また、パブリックコメントを受けてガイドライン・ガイダンスの最終案を作成した。さらに、医薬品開発の国際化に対応して、ガイドライン・ガイダンスの最終案および解説を英文化した。

### 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ることがある。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進められ、平成 22 年度にガイドライン案が作成された。

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平成 22 年度にガイドライン案が作成された。

また、医薬品の臨床開発は志願者の安全に十分配慮して行われてきたが、fialuridine や TGN1412 投与による重篤な障害発生事例も発生したが、ヒト安全性について懸念のない用量での初回投与が理想であることから、適切なヒト初回投与量設定のためのガイドライン案も昨年度に作成された。しかし、本ガイドライン案についても、ヒト

に投与するために、より具体的で実用的なガイドライン解説が望まれている。

しかし、これらのガイドラインあるいはガイダンス案は日本においては新しく設定されたものであり、画一的な試験法でないことから、ガイドラインおよびガイダンスの適正な実施適用にあたっては、それらの詳細について、より具体的な説明を含めた解説が必要である。

本研究では、各ガイドラインの適正な実施のために、より実用的なガイドライン解説の作成を目的として実施した。

また、パブリックコメントに対応して各ガイドライン案を最終化した。さらに国際化に対応して速やかな英文化が必要であると判断し、ガイドライン案、ガイダンス案および解説の英文化も目的に加えて本研究を実施した。

## B. 研究方法

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

昨年度作成したわが国における幼若動物を用いた毒性試験法ガイドライン案の修正等について協議した。

本年度の研究目的である本ガイドライン解説の作成の方向性および具体的な内容についても検討会で討議した。パブリックコメントを参考に、解説の基本的な形式および盛り込むべき解析についても討議した。

また、解説の作成だけでなく、昨年度のガイドライン案の最終化を行った。

ヒト初回投与試験についての研究総括に関する研究

昨年度作成したヒト初回投与量設定のためのガイドライン案についても、ヒトに投与するために、より具体的な実用的なガイドライン解説が望まれたため、Q&A形式の解説を作成した。

平成22年度に引き続き平成23年度は研究協力者による全体会議を3回開催し、またこの間、国立医薬品食品衛生研究所、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会の各団体からの協力者数名を含め検討会（作業部会）を4回開催した。本年度のはじめに示されたガイダンス（案）について7月までパブリックコメントを求め、これらのコメントをもとに上記検討会（作業部会）でガイダンス本文またQ&Aを検討し、全体会議でさらに検討しガイダンスを作成した。

## ガイドライン、ガイダンス最終案およびQ&A解説の英文化

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ガイドライン最終案およびヒト初回投与試験についてのガイダンス案と、各々のQ&A解説の英訳文を作成した。英訳文についても研究協力者が校閲し最終化した。

## 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

平成22年度のガイドライン案に対する主要なパブリックコメントを参考にし、ガイドラインの修正として対応すべき内容についても協議を行い、ガイドライン案は、一部について修正を行ったのち、最終化し

た。

ガイドライン案は基本的な内容を中心に記載し、具体的なあるいは補足的な内容は解説に盛り込んだ。

解説については、Q&A形式で記載した

#### ヒト初回投与試験についての研究総括に関する研究

本ガイダンスの本文・内容についてパブリックコメントを踏まえて適切に訂正しドラフトを作成した。本ガイダンス最終案では序論の中で、「ヒト初回投与試験」の定義を明確にし、「臨床試験の一般指針でいう、いわゆる第Ⅰ相試験のうち世界で初めて我が国で行われる新有効成分に関わる試験」とした。また対象とする範囲では「新規の化学薬品及び生物薬品(バイオテクノロジー-応用医薬品/生物起源由来医薬品)」を適用とすることとした。ガイダンス主文では①リスク要因、②被験薬の品質、③非臨床試験、④臨床試験、⑤参考文献に分けそれぞれ分かりやすく記載した。

#### 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

幼若動物毒性試験ガイドラインの対象時期は、個体の著しい発達期に相当するため、その適正な実施には解説が必要であると考えられた。ガイドライン内容は基本的な方針にとどめ、補足は解説にて行うことが適切と考えられた。パブリックコメントを参考にガイドラインを最終化した。

ガイドライン解説は、Q&A形式が適切であるとの考えに基づき解説を作成した。解

説には一部に具体的な内容や、補足説明を加えることができた。

#### ヒト初回投与試験についての研究総括に関する研究

本ガイダンスが第Ⅰ相試験についてのものであることから、本来、研究的要素が大きく、詳細に各項目を規定することは困難であり、また被験薬の個々の特性により適正に対応すべきものであることから、序文において「本ガイダンスは既存資料(参考文献参照)と共に一般的な指針として読まれるべきであり、最新の知見に基づいて個々の疾患及び被験薬ごとにケース・バイ・ケースで対応されたい」とした。この点は本ガイダンスを参照する上において極めて重要な事項である。

#### 英文化について

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ガイドライン最終案、ヒト初回投与試験ガイダンス案およびそれぞれの解説を英文化することができた。

#### E. 結論

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ガイドラインおよびヒト初回投与試験を安全に実施するためにガイダンス案、Q&A解説およびその両試験の英訳文を作成した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文発表

なし

#### G-2. 学会発表

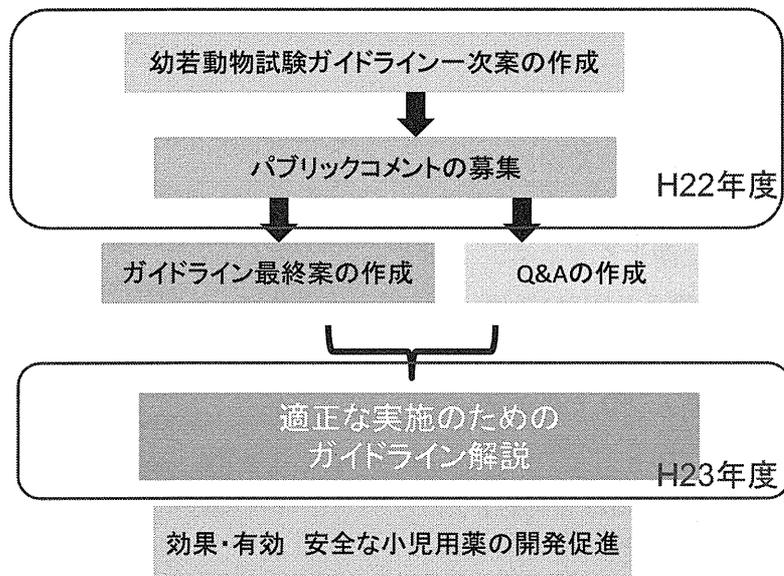
- 中野健司 W5-1 幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン 2011 年, 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会
- 小林真一: 我が国における早期探索的試験の重要性; 治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス (案), 2011 年, 第 18 回 HAB 研究機構学術年会
- 小林真一: 幼若動物およびヒト初回投与量ガイドラインについて; 治験におけるヒト初回投与試験のリスク低減に関するガイダンス (案), 2011 年, 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会
- 柗 寿珠: First in Human の臨床試験前に確認すべき事; ヒト初回投与試験のガイドラインについて, 2011 年, 第 1 回レギュラトリーサイエンス学会
- 小林真一: First in Human 試験の課題とガイダンスについて, 2011 年, 瀬戸内国際臨床薬理カンファレンス

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

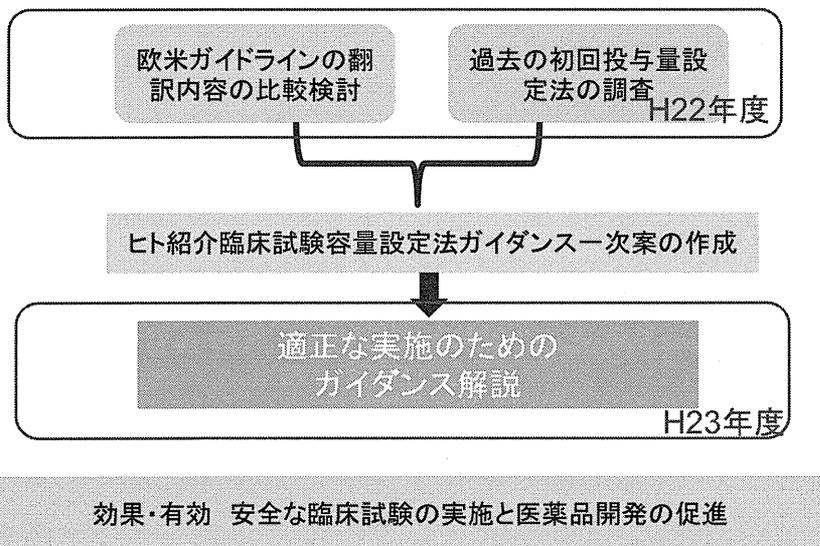
H23年度 研究の概要の流れ図(予定)1

目的1): 幼若動物毒性試験法ガイドライン解説の作成



H23年度 研究の概要の流れ図(予定) 2

目的2): ヒト初回臨床試験用量設定法ガイダンス解説の作成



## 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  
(最終案)

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
  - ・試験デザイン
  - ・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る場合があり、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<sup>1,2)</sup>。そこで近年、小児用医薬品開発の重要性に対する認識が高まり、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<sup>3)</sup>。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、小児での臨床使用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、幼若動物を用いた試験と小児における臨床試験との関連性はICH M3 ガイドライン<sup>4)</sup>を参考とする。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<sup>5,6)</sup>。

## 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、適応する小児の年齢、適応小児と幼若動物の比較（毒性標的、器官・機能発達、薬物動態の相違）、既存の非臨床試験パッケージの内容、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、小児の臨床試験を実施するのに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毒性の発現、および器官・機能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<sup>7,8)</sup>、生殖器系<sup>9,10)</sup>、骨格系<sup>11)</sup>、呼吸器系<sup>12)</sup>、免疫系<sup>13)</sup>、泌尿器系<sup>14)</sup>、循環器系<sup>15)</sup>、代謝系<sup>16,17)</sup>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・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。

#### ・試験デザイン

幼若動物を用いた試験のデザインは一律ではなく、既存データおよび試験目的により個別に考慮されるべきである。成熟動物による非臨床試験データ、成人による臨床データまたは類薬のデータが十分に無い場合には、広範囲に薬物の影響を検討できる幼若動物を用いた試験のデザインを考慮する。既存のデータから、特定の器官・機能にのみ懸念がある場合は、その器官・機能に対する影響を検出することに焦点をしばったデザインを考慮する。また、原則として GLP 適用下で実施する。

#### ・動物（種、性別、数、群分け）

幼若動物を用いた試験では適切な非臨床データが存在する動物種・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。特定の器官・機能への影響を検討する際は、片性での評価が可能である場合もあり、げっ歯類での評価が困難であれば非げっ歯類を用いる場合もある。

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軽度な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・機能の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望ましい。

投与開始時期は、適応小児の年齢、薬物の影響を検討する範囲、ならびに標的器官・機能およびその発達時期を考慮して、毒性検出に適した時期を個別に選択すべきである。

投与期間は特定の器官・機能に懸念がある場合を除き、成熟動物による毒性試験の投与開始週齢までとすることが可能と考えられる。幼若および成熟動物による毒性試験結果を併せて詳細に評価することが重要である。特定の器官・機能に懸念がある場合には、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・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に投与する。なお、サル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。検査時期は発達への影響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・機能の発達時期を考慮して設定する。広範囲に薬物の影響を検討する場合は、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。特定の器官・機能への薬物の影響を検討する場合は、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。

#### 4. 試験実施時期

試験実施時期の詳細については ICH M3 ガイドラインを参照する<sup>4)</sup>。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、それぞれの小児臨床試験の開始前までに必要な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の開始時に、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で再検討す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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Wood SL et al. 2003. Species Comparison of Postnatal CNS Development: Functional Measures. *Birth Defects Research (Part B)* 68:391-407.
- 8) 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.
- 9) Marty MS et al. 2003. Development and Maturation of the Male Reproductive System. *Birth Defects Research (part B)* 68:125-136.
- 10) Beckman DA et al. 2003. Landmarks in the Development of the Female Reproductive System. *Birth Defects Research (part B)* 68:137-143.
- 11) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Postnatal Bone Growth and Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:86-110.
- 12) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Lung Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:121-124.
- 13) Holsapple MP. 2003. Species Comparison of Anatomical and Functional Immune System Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:321-334.
- 14) Zoetis T et al. 2003. Species Comparison of Anatomical and Functional Renal Development. *Birth Defects Research (part B)* 68:111-120.
- 15) Hew KW et al. 2003. Postnatal Anatomical and Functional Development of the Heart: A Species Comparison. *Birth Defects Research (part B)* 68:309-320.
- 16) Kearns GL et al. 1989. Clinical Pharmacokinetics in Infants and Children. A Reappraisal. *Clin Pharmacokinet* 17:29-67.
- 17) 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.

## 附 2

医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス  
(最終案)

# 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス

## 目次

### 概説

#### 1. 序論

#### 2. 対象とする範囲

#### 3. ガイダンス主文

##### 3.1 リスク要因

###### 3.1.1 被験薬の作用機序

###### 3.1.2 標的分子の特性

###### 3.1.3 非臨床試験における動物モデルの妥当性

##### 3.2 被験薬の品質

###### 3.2.1 構造その他の特性の解明

###### 3.2.2 不純物等の管理

###### 3.2.3 非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性の確保

##### 3.3 非臨床試験

###### 3.3.1 動物モデルの妥当性

###### 3.3.2 薬力学

###### 3.3.3 薬物動態

###### 3.3.4 安全性薬理

###### 3.3.5 毒性

##### 3.4 臨床試験

###### 3.4.1 一般的な考え方

###### 3.4.2 治験実施計画書

###### 3.4.2.a ヒト初回投与試験における被験者の選択

###### 3.4.2.b ヒト初回投与量の設定

###### 3.4.2.c 投与経路と静脈内投与速度

###### 3.4.2.d 試験デザイン

###### 3.4.2.e 次投与用量段階への移行

###### 3.4.2.f 用量漸増の計画法

###### 3.4.2.g 中止する場合の基準ルール及び投与継続に関する決定

###### 3.4.2.h 有害事象／副作用の観察とモニタリング

###### 3.4.3 臨床試験の実施施設及び人員

### 参考文献

品質確保関連

非臨床試験関連

臨床試験関連

## 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス

### 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、非臨床試験及びヒト初回投与試験に関する計画・実施について言及する。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

被験者の安全性は、考慮すべき重要課題である。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治験の実施に係る業務に携わる者等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。なお本ガイダンスにおけるヒト初回投与試験とは、臨床試験の一般指針(ICH E8)でいう、いわゆる第I相試験のうち世界で初めてわが国で行われる新有効成分に関わる試験である。

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、被験薬の標的がヒトにおい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。

健康人あるいは患者でのヒト初回投与試験の際には、多数の情報源を基に、初回投与量の設定法、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、ヒト初回投与試験においてリスクを増大させる可能性のある被験薬の品質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)と共に一般的な指針として読まれるべきであり、最新の知見に基づいて個別の疾患及び被験薬ごとにケース・バイ・ケースで対応されたい。

## 2. 対象とする範囲

本ガイダンスは、新規の化学薬品及び生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）に適用する。ただし、遺伝子治療用医薬品及び細胞・組織利用医薬品は除く。主として、ヒト初回投与試験前に実施される被験薬の品質確保、非臨床試験やそれに引き続くヒト初回投与試験を対象とするものである。

なお、我が国の指針及びICH M3（R2）等に記載されているマイクロドーズ臨床試験を含む早期探索的臨床試験については、該当するガイドラインを参照されたい。

## 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る。従って、非臨床試験を吟味しヒト初回投与試験のデザインを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、リスク要因を考慮しリスク低減策を検討しなければならない。

### 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) 標的分子（作用部位）の特性、3) モデル動物の妥当性について十分な情報が欠如している場合、あるいはヒトへの安全性予測が困難な場合には、ヒト初回投与時におけるリスクが増大する。

従って、治験依頼者はヒト初回投与試験に関する以下の各項目について、被験薬ごとに検討しなければならない。

#### 3.1.1 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を理解するためには、想定される作用機序に関する知見を検討することが重要である。*in vitro*及び*in vivo*試験系で観察された薬理作用（持続時間及び用量－反応関係）と想定される作用機序の関係を、可能な範囲で、被験薬への特異的な標的分子の特性、被験薬の受容体／標的への結合親和性と占有率から理解することが必要である。また、これらは薬理作用の種差、遺伝的（遺伝子）多型の影響、及び薬物相互作用等の予測にも役立つ。

加えて、被験薬が複数の活性部位と結合する場合は、それぞれ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。

作用機序に関連するリスク要因を検討する際には、以下について配慮することが必要である。

- 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又はノックアウト動物を含む）における、主あるいは副次的薬理作用による重篤な毒性リスクの有無
- ③ 有効成分の分子構造に関する新規性

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、初回投与量の設定において推定最小薬理作用量（MABEL: Minimal Anticipated Biological Effect Level）を用いることがある。有害反応が予期できない場合とは、同定された標的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（例えば、標的分子が多様な生物学的活性を惹起する場合）、もしくは免疫系のように生体内で広範に発現している場合、又は生体の対応能を超えた薬理作用が発現する可能性がある場合（例えば、CD3又はCD28に対するスーパーアゴニストによるサイトカイン放出）等を指す。なおMABELの設定の根拠とされる薬力学（PD）試験は、必ずしもGLPに準じて行わなくても良いが、信頼性の高いものであるべきである（MABELに関する詳細は3.4.2.bに記載）。