

3.1.2 標的分子の特性

治験依頼者は、以下の標的分子の特性を踏まえ、利用可能な知見に基づき、ヒト初回投与のリスクを検討すべきである。

- ① 標的分子の構造、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人と患者間の差異
- ② 標的分子の遺伝的（遺伝子）多型の有無

3.1.3 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し予想すべきである（3.3.1参照）。

3.2 被験薬の品質

ヒト初回投与試験に用いられる被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。また、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、暫定的に規格及び試験方法を設定しておくことが望ましい。規格及び試験方法の設定には、ICH Q6A及びQ6Bガイドラインを参考にされたい。

被験薬の品質については、3.2.1から3.2.3までの内容を考慮する必要がある。

3.2.1 構造その他の特性の解明

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、薬理プロファイルに影響を与える可能性のある場合は、薬理作用との関係を明らかにしておくことが望ましい。

初回投与量を設定するためには、物質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。被験薬がタンパク質等の場合は、物質質量の定量法他に、当該被験薬の生物学的性質に基づき力価試験を設定し、比活性を求めておく。力価の基準となる公的標準品がない場合は、独自に標準物質を定めておく。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 不純物等の管理

被験薬の製造工程、保存中の安定性を勘案し、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には、健康被害を生じないと考えられる基準を明確にしておく。

低分子化合物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。

生物薬品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、直接・間接的に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ため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、細胞株適格試験、及び製造工程の適切な段階で感染性ウイルス否定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を確保することが必要である。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 非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性の確保

ヒト初回投与試験に用いる被験薬は、非臨床試験で用いた被験薬との間で、安全性又は有効性に悪影響を与えるような3.2.1で示す構造やその他の特性、3.2.2で示す不純物等のプロファイルが異なるものであってはならない。

生物薬品である被験薬については、ICH Q5E及びS6ガイドラインを参考にして、非臨床試験実施後に被験薬に含まれる有効成分の製法が変更され、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、追加的な非臨床試験を実施し、品質の差異が非臨床試験結果に悪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。

3.3 非臨床試験

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。一般的に、動物モデルを用いた試験は、以下に示す点でヒトでの安全性又は有効性を十分に評価できないことを理解することが重要である。種特異性の高い被験薬で動物を用いた非臨床試験を行う場合には、被験薬に対する作用機序及び標的（作用部位）の特性を踏まえ、被験薬に対するヒトと動物の生物学的反応ができるだけ近いと考えられる適切な動物モデルで実施することが必要である。

- ① ヒトで意図する薬理作用が動物で発現されるとは限らないこと
- ② 薬物動態学(PK)と薬力学(PD)的結果の関係についての適切な評価が行われない可能性があること
- ② ヒトでの毒性学的影響を適切に予測できない可能性があること
- ③ 生物薬品の場合、ヒト内因性物質との類似性により抗体が生成したときの被験者へのリスクが異なるが、動物モデルでは必ずしも適切な評価ができないこと

動物モデルの妥当性を示す際には、以下について検討すべきである。

- 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 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）
- ② 薬力学的側面
 - ・ 受容体／標的への結合親和性及び占有率、並びに薬理学的活性
 - ・ 必要且つ可能ならば、付加的機能ドメインの活性に関する動物データ（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 代謝及びその他の薬物動態学(PK)的側面

動物モデルの選択については、選択理由を明確にする。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との相互作用により、ヒトで予測される被験薬の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有益である。また、ヒト細胞等を用いた *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

薬力学(PD)試験は被験薬の生物学的影響とその標的、並びに作用機序に関する知見を提供するためのものでなくてはならない。これらのデータは被験薬の薬理学的な特性を明らかにし、最も適切な動物モデルを同定するのに役立つ。被験薬の主たる作用及び副次的作用を、動物及びヒトの *in vitro* 及び *in vivo* 試験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項目が含まれているべきであり、受容体/標的への結合及び占有率、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関連づけることが望ましい。

薬理学的作用の用量(濃度)相関性は、主要な薬理作用及び活性本体を特定するために、十分な用量段階を用いて検討すべきである。

3.3.3 薬物動態

動物及びヒトの薬物代謝や血漿タンパク結合に関する *in vitro* 試験成績、並びに安全性試験で使用した動物種における全身曝露データをヒト初回投与前に入手できるようにすべきである(ICH S3, S6及び M3 (R2) ガイドライン参照)。

適切な動物モデルにおいてヒトでの安全性に影響を与える薬理作用が疑われた場合には、その薬理作用と曝露量(AUC/C_{max})との関係を検討すべきである。

3.3.4 安全性薬理

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) ガイドライン参照)。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、種特異性の高い被験薬については、ヒト試料も含めた *in vitro* 試験の実施を検討しなければならない。

3.3.5 毒性

毒性試験は適切な動物種を用いて実施し、原則としてトキシコキネティクスを含めて評価すべきである。ヒトでのリスクを増大する要因が特定された場合には(3.1)、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、あるいはヒト細胞等を用いた *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、ヒトでの毒性学的影響を予測困難にする場合がある。

病態モデル動物では、薬理学的作用、薬物動態(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。

3.4 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、有害作用発現の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以下について検討すべきである。

- ① 被験薬の品質に関わるリスク
- ② 懸念される毒性
- ③ 適切な動物モデル（非臨床試験）から得られた知見
- ④ 適切な被験者集団（健康人・患者）
- ⑤ 予想される有害事象／副作用に対する被験者の忍容性
- ⑥ 被験者の遺伝学的素因により被験薬の反応に差異がでる可能性
- ⑦ 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
- ⑧ 被験薬の予測される治療濃度域

3.4.2 治験実施計画書

治験実施計画書は、被験薬ごとに標的分子に関する知見をもとに以下について考察し、被験者の安全性確保に配慮し、その正当性を可能な範囲で示す必要がある。

- ① 対象被験者
- ② 実施施設
- ③ 初回投与量とその設定根拠
- ④ 投与経路及び速度
- ⑤ 投与期間と観察期間
- ⑥ 用量群ごとの被験者数
- ⑦ 同一用量群内の被験者への投与順序及び間隔
- ⑧ 用量漸増の手法
- ⑨ 次の用量群への移行基準
- ⑩ 投与中止基準、休薬基準、再開基準
- ⑪ ⑧～⑩の判断根拠となる安全性評価手法
- ⑫ 被験者への投与、用量漸増及び臨床試験の変更又は中止手順及びそれらを決定する体制と責任の所在

一般に、被験薬の薬理作用が、生命維持に重要な器官等に大きな影響を示す場合、また、被験薬の投与によるリスクが大きい懸念がある場合、ヒト初回投与試験における安全な投与量の設定、リスクを最小限にする措置がより重要になる。これらの場合には、ヒト初回投与試験の初回用量の設定や試験デザインにおいてより慎重な予防的措置を考慮する必要がある。治験実施計画書には予想される有害事象／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体制及び責任の所在について記載すべきである。また、同じ用量群において次の被験者への投与の可否や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。

ヒト初回投与試験でもプラセボ投与が含まれる場合がある。その場合は、割付コードを開示する条件を治験実施計画書に記載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・毒性作用等の情報と結びつけることのできる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.a 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、一部の試験を除いては、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、健康人であれ、その安全性及び人権の確保であり、臨床試験より得られる知見の重要性である。

患者を対象とする場合においても、特別な理由がない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。なぜなら相互作用により患者の反応をより増大させ、有害作用等が被験薬に起因するものか否かの解釈を困難にさせるからである。従って、当該試験と十分な期間をあけずに別の臨床試験に参加する被験者は正当な理由がない限りヒト初回投与試験に参加させるべきではない。治験実施計画書には異なる被験薬の同時又は直後の連続曝露を避けるための明確な除外基準を設けることが重要である。

3.4.2.b ヒト初回投与量の設定

ヒト初回投与量を慎重に設定することは、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・ケースで判断すべきである。

一般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、あるいは、薬物動態 (PK) 情報に基づいてヒト等価用量 (HED: Human Equivalent Dose) を算出し、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考慮し設定される。また、例えば癌患者における従来の細胞毒性を有する被験薬のような場合では、その他の手法も考慮される (参考文献臨床試験の⑧参照)。

特定のリスク要因 (3.1) 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、薬力学 (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、ヒトと動物と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、以下に示す情報を含め *in vitro* 及び *in vivo* 試験から得られた薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) に関する全ての情報 (例えば薬物動態 (PK) / 薬力学 (PD) モデルも含む) を利用すべきである。

- ① ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞を用いた受容体/標的への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

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から初回投与量を設定する場合には、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、適切な安全係数を設定すべきである。

ヒトへの初回投与量を設定する上で、NOAEL, MABEL等の設定根拠の違いにより異なる値が得られた場合は、科学的根拠に基づいて初回投与量を決定する。

3.4.2.c 投与経路と投与速度

ヒトへの初回投与の投与経路及び投与速度の選択は、非臨床データに基づいて正当性を示すべきである。一般に、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の方が安全性は高い。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.d 試験デザイン

通常、ヒト初回投与試験は、群間用量漸増法で実施されるが、初回投与時に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が適切である。その後の用量群(場合によってはプラセボ数名を含む)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、被験者に現れた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。観察期間の設定については、類似医薬品からの情報が得られる場合には、その情報と同定されたリスク要因を考慮に入れるべきである。

被験者の数（コホートの大きさ）は薬物動態（PK）並びに薬力学（PD）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.e 次投与用量段階への移行

用量を漸増する際の増量基準は、次の高用量群に移行する際のリスクを低減するために、予め特定されたリスク要因を低用量群において評価し、次用量段階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非臨床試験データ、類似医薬品データを基に検討し、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は、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や結果について十分評価する必要がある。予期せぬ有害事象により、用量段階の増加、増量幅及び投与間隔の修正が必要になる場合もある。

3.4.2.f 用量漸増の計画法

用量漸増は、薬物用量－反応曲線、曝露－反応曲線及び用量－毒性曲線等の傾きの度合いなどから非臨床試験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。

用量漸増幅は、非臨床試験で認められた用量－毒性曲線と用量－作用曲線のうち、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、用量の増加はより低くすべきである。次の用量レベルを選択するには、主作用発現及び副作用発現を何らかの方法で評価することが求められる。

すでにマイクロドーズ試験等でヒトでの被験薬の濃度、薬理作用及び安全性についての情報がある場合には、それらを参照すべきである。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の次の用量に対する事前注意事項は前のステップの場合と同じである。

ヒトにおける情報がない場合での用量漸増幅の設定は不確実性を含んでおり、前のコホートから得られた薬物動態（PK）/薬力学（PD）及び安全性の情報をもとに、投与量、用量漸増手法を見直すこともありうる。このような場合のために、治験実施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.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

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。また、被験者への投与、用量漸増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、体制及び責任の所在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体制及び責任の所在を定めることも重要である。

3.4.2.h 有害事象／副作用の観察とモニタリング

試験デザインは、有害事象／副作用を十分に観察できるものとすべきである。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全てを利用すべきである。治験に関わる医療従事者は、これら予想される反応、あるいは当該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。ヒトにおいて予想される有害事象／副作用がある場合には、治験実施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、それらに対応可能な治療薬、対応可能な医療従事者及び医療機関についても明確にしておく必要がある。抗悪性腫瘍薬の場合には、利用可能な支持療法、対処療法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事項については、薬物動態 (PK)、薬力学 (PD) 及び安全性試験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 臨床試験の実施施設及び人員

ヒト初回投与試験は、適切な医療施設において、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。これらの医師や医療従事者は、試験デザインや被験薬、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なければならない、臨床薬理学に造詣の深い者を含めるべきである。

臨床試験に従事する医療施設は、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医師等を備え、また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救命救急施設（外部を含む）を利用できるようにしておくべきである。

ヒト初回投与試験は、一部の抗悪性腫瘍薬等を除き、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ための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情報は、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。

参考文献

品質確保関連

- 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

非臨床試験関連

- 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」（ICH M3 (R2) ガイダンス）
- ② 平成12年2月22日医薬審発第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」（ICH S6 ガイドライン）
- ③ 平成22年6月4日薬食審査発0604第1号「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」（ICH S9 ガイドライン）
- ④ 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」（ICH Q7B ガイドライン）
- 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」（ICH Q7A ガイドライン）
- ⑥ 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」

臨床試験関連

- ① 平成9年3月27日厚生労働省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」
- 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」（ICH E8 ガイダンス）
- 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 平成20年6月3日薬食審査発0603001「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス
- ⑤ EUDRALEX- Vol. 10 - Clinical trials. In particular: Chapter I: Application and Application Form and Chapter II : Monitoring and Pharmacovigilance.
- ⑥ Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medical products. EMEA/CHMP/SWP/ 28367/07
- ⑦ 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

- ⑧ Guidance for Industry; Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (CDER/FDA, July 2005)

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
最終案(英文)

**MHLW's Guideline on the Nonclinical Safety Study
in Juvenile Animals for Paediatric Drugs
(Final Draft)**

Table of Contents

1. Introduction

- Objective
- Background
- Scope of application

2. Examining the Necessity of Study

- Points to consider upon examination
- Cases when juvenile animal toxicity study is recommended

3. Planning of Study

- Purpose of study
- Consideration points at the time of planning
- Study design
- Animals (species, gender, number, and grouping)
- Administration (route, frequency, dose level, timing to start, and period)
- Examination (items, timing, and reversibility)
- Toxicokinetics

4. Timing of Study

5. Use of Study Results

6. References

1. Introduction

• Objective

The objective of this guideline is to present a recommended way of thinking in examining the need for toxicity study using juvenile animals, planning of the study when it is conducted, timing to conduct the study and the use of study results in pediatric drug development. As it is not necessarily required to adhere to the methods described hereafter, those who would plan the study should give due consideration of its scientific validity for safety evaluation.

• Background

So far, while some drugs have been used in the paediatric population, it was often the case that their efficacy and safety were extrapolated just by clinical studies in adults and nonclinical studies in mature animals. Because pharmacokinetics and sensitivity to drugs in the paediatric population are different from those of adults in some cases and organs/functions are in a state of development, it is necessary to consider the effects of the drugs specific to the paediatric population. Depending on the type and the dose of drugs, they may not have efficacy in the paediatric population, or may give serious side effects^{1), 2)}. Recognition on the importance of pediatric drug development is increased in recent years, in order to make more reliable assessments, paediatric clinical studies have been promoted³⁾. Since juvenile animal toxicity study is valuable as a test system that can investigate the toxicity level compared to that in mature animals, the presence of any toxicity specific to juvenile animals which is not normally seen in mature animals, and the effects on organs/functions development, the study is considered to contribute to the risk minimization in the paediatric clinical use .

• Scope of application

This guideline is applied to the case of paediatric drug development which is newly advanced. ICH M3 should be consulted for the relationship of toxicity studies with juvenile animals to paediatric clinical studies⁴⁾. For biotechnology-derived pharmaceuticals, principles shown in ICH S6 guideline should be consulted and for anticancer pharmaceuticals, ICH S9 guideline should be followed^{4), 5)}.

2. Examining the Necessity of Study

• Points to consider upon examination

When examining the implementation of juvenile animal toxicity studies, things that should be considered are the results of clinical studies and post-marketing surveillance in adults, information on the usage in the paediatric population, the age of the paediatric population to which the drug is being applied, comparison of the paediatric population to which the drug is applied with juvenile animals (toxicity target, the development of organs/functions, and difference in pharmacokinetics), content of the package of existing non-clinical studies , and the data of drugs which fall into the same pharmacological category.

- Cases when juvenile animal toxicity study is recommended

A juvenile animal toxicity study should be conducted, when there is not sufficient safety information for clinical studies in paediatric populations after the careful examination of the drug safety based on the available nonclinical study results with mature animals and the clinical results including clinical studies in adults and post-marketing surveillance with the age group to which the drug is applied and the design of the paediatric study in mind.

3. Planning of Study

- Purpose of study

The purpose of juvenile animal toxicity study is to ascertain whether the toxicity level compared to that in mature animals, the presence of any toxicity specific to juvenile animals which is not normally seen in mature animals, and the effects on organs/functions development.

- Consideration points at the time of planning

In designing a juvenile animal toxicity study, an important point that should be considered is the suitable age (developmental stage) of the intended paediatric population. Even with the identical drug, the content of the juvenile animal toxicity study that should be performed will differ according to the age to which the drug is applied. Being aware of the organs/functions in development in the target paediatric population (e.g. nervous system^{6, 7}, reproductive system^{8, 9}, skeletal system¹⁰, respiratory system¹¹, immune system¹², urinary system¹³, cardiovascular system¹⁴, metabolic system^{15, 16}) and the stage of their development, administration and examination in the test animals should be performed at the corresponding timing to that in humans. As for the period of administration to the test animals, do not apply absolute number of days in clinical exposure to it, but to establish it in view of the developmental stage of organs/functions in animals which corresponds to that in humans. Since the effect of exposure on developing organs/functions may be observed even after the completion of their development, evaluation after the completion of organ development would also be useful depending on the type of toxicity. The possibility that stronger toxicity may develop in conditions where organs/functions are immature should be considered. Also, the study with juvenile animals is often accompanied by technical difficulties and the accuracy of study is strongly influenced by the laboratory technique, a plan that can be technically performed without fail should be developed.

- Study Design

Designs of juvenile animal toxicity studies are not routinely. The studies should be planned taking into account to the designs which suite their purposes or the data obtained. If data from nonclinical studies in mature animals and clinical studies in adult or the data from drugs which fall into the same pharmacological category are insufficient, the study designs using juvenile animals should be considered to detect a board range effects of the drugs. If the data obtained suggest concerns about effects on specific organs/functions, the study designs should be considered to focus on detection of effects on the organs/functions. It is principle that nonclinical safety studies using juvenile animals

are conducted in accordance with GLP.

- Animals (species, gender, number, and grouping)

It is preferable that animal species and strains in which there are adequate existing nonclinical data be selected. It makes it much easier to compare toxicities between mature and immature animals if the same species and strains as those of mature animals in toxicity study are used. Normally, toxicities can be evaluated by using males and females from a single species. In general, rodent is used. In some case, it is possible to evaluate by single gender when specific organs/functions are investigated, or non-rodent would be used when evaluation in rodent is difficult.

The number of animals should be settled in consideration of the accuracy of evaluation and the 3R (reduce/refine/replace) principles. As for the method of grouping of preweanling animals, it is desirable to give consideration to prevent animals in a control group from being exposed by the test drug, and also to give care to avoid having specific genetic factors of foetal animals be unevenly distributed to a particular group.

- Administration (route, frequency, dose level, timing to start, and period)

The route and frequency of administration are determined by reference to the clinical application of the drug. It can be changed, however, based on kinetics data in mature animals with consideration to technical accuracy.

For dose level selection, the information about studies in mature animals and dose finding studies with juvenile animals is useful. It is desirable that the dosage level in the study is set so as to be able to identify toxic level and dose-response relationship. The dose where slight signs of toxicity in juvenile animals or toxicity in mature animals are observed is recommended as a high dose. Attention should be given, however, that the onset of serious toxicity, in some cases, can make it difficult to find toxicity specific to juvenile animals, degree of its toxicity, and effects on the development of organs/functions, which are original purposes of the juvenile animal study. It is also recommended to establish dose levels with a view to facilitate a comparison including exposure levels to mature animals. It is not always required to determine the non-observed-adverse-effect level (NOAEL) in the juvenile animal toxicity study, though, in the case of dose finding study where toxicity profile in juvenile animals can be predicted to differ substantially from that in mature animals, it is useful to determine the NOAEL.

Suitable timing to start administration in juvenile toxicity study should be selected individually for detection of toxicity in accordance with the age of the paediatric population to which the drug is being applied, examination range of drug effects, the developmental stage of targeted organs/functions.

The period of administration is considered to be possible up to the time of administration start in toxicity study with mature rodent animals except the concern that the drug targets specific organs/functions. It is important to closely evaluate combined results of toxicity studies in both

juvenile and mature animals. In a case of the concern that the drug targets specific organs/functions, the drug is administered through the developing stage of organs in the test animals which corresponds to the developing stage of organs/functions in humans by reference to the information on the result of study in mature animals as well as other drugs fall in the same pharmacological category. In monkeys, development of nerve and reproductive systems takes longer time, it is impractical to make evaluation until after the completion of organ development, an appropriate way of evaluation is necessary to be considered.

- Examination (items, timing, reversibility)

Items for examination should be selected with reference to toxicity target organs in mature animals and in view of the objective of juvenile animal study to evaluate effects on the development of organs/functions adequately. The focus should be on the organs/functions grow and develop postnatally such as nervous, reproduction, skeletal, respiratory, immune, urinary, cardiovascular and metabolic systems. The timing of examination should be established in consideration of the period of administration and the duration of organ development so as to obtain information about the effects on the development and its reversibility. In a case of detecting wide range effects of drugs, items and timing of examination in repeated-dose toxicity study and studies on prenatal and postnatal development and maternal function should be referred to. In a case of detecting effects of drugs on specific organs/functions, a wide range of examination items is not necessarily required. Together with at least performance signs and body weight, examination items specific to the detection of targeted toxicity should be selected, and reversibility should also be considered when the targeted toxicity is developed.

- Toxicokinetics

In order to confirm whether there is a difference in exposure in juvenile animals and mature animals, toxicokinetics should be performed in juvenile animal toxicity studies.

4. Timing of study

ICH M3 guideline should be consulted with regard to the timing to conduct studies¹⁷⁾. Juvenile animal toxicity study is not required for all the drugs across the board. The need to conduct studies, however, should be determined before starting paediatric clinical studies. In the case where study with juvenile animals is judged to be necessary, the assessment of a juvenile animal toxicity study should be completed before the start of paediatric clinical studies. In addition, it is desirable to be able to use the results of repeated-dose toxicity studies in mature animals at the time when the juvenile animal toxicity study is initiated. The information about the study on prenatal and postnatal development and maternal function should be referred to, if it is available. To investigate the adverse events observed in clinical studies, in some cases, it may be useful to reconsider the toxicity study with juvenile animals.

5. Use of Test Results

Results of juvenile animal toxicity study may be practically used to the development of paediatric medicinal products with comprehensive evaluation of the nature and level of toxicity, reversibility

of toxic effects, presence of biomarkers, and benefit/risk, etc. For example, they may affect whether to conduct paediatric clinical studies as well as their study designs. At the time of marketing authorisation application, a summary of study is submitted as part of a dossier (CTD), which may be reflected in the description of package leaflets or interview forms and also be associated with the selection of survey items in the post-marketing surveillance.

6. References

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) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 20 July 2000 by the ICH Steering Committee. (ICH Topic E 11)

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）（= ICH-E11 guideline）

4) REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 16 July 1997 by the ICH Steering Committee.

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）（= ICH-S6 guideline）

5) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. NONCLINICAL EVALUATION FOR ANTICANCER PHARMACEUTICALS. S9. Current Step 4 version dated 29 October 2009.

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）（= ICH-S9 guideline）

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) INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR PHARMACEUTICALS. M3(R2). Current Step 4 version dated 11 June 2009.

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)(= ICH-M3(R2) guideline)

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)

Guidance for Establishing Safety in First-in-Human Studies during Drug Development

CONTENTS

SUMMARY

1. INTRODUCTION

2. SCOPE

3. MAIN GUIDANCE TEXT

3.1 Risk Factors

3.1.1 Mechanism of Action of the Investigational Product

3.1.2 Characteristics of the Target Molecule

3.1.3 Relevance of Animal Models in Non-Clinical Studies

3.2 Investigational Product Quality

3.2.1 Elucidation of Structure and other Characteristics

3.2.2 Control of Impurities

3.2.3 Consistency in Quality between Non-Clinical Studies and Clinical Studies

3.3 Non-Clinical Studies

3.3.1 Relevance of the Animal Model

3.3.2 Pharmacodynamics

3.3.3 Pharmacokinetics

3.3.4 Safety Pharmacology

3.3.5 Toxicity

3.4 Clinical Studies

3.4.1 General Principle

3.4.2 Clinical Study Protocol

3.4.2.a Choice of Subjects for First-In-Human Trials

3.4.2.b Setting the Dose for First-In-Human Administration

3.4.2.c Administration Route and Administration Rate

3.4.2.d Study Design

3.4.2.e Progression to the Next Dose Level

3.4.2.f Dose Escalation Scheme

3.4.2.g Stopping Rules Clinical Study and Decision-Making about Resuming Administration

3.4.2.h Monitoring Adverse Events and Adverse Reactions

3.4.3 Clinical Study Site Facilities and Personnel

References

Related to Quality of Investigational Product

Related to Non-Clinical Studies

Related to Clinical Studies