

医 薬 審 第 1 0 1 9 号
平成 1 0 年 1 1 月 1 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

医薬品の臨床試験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について

医薬品の製造（輸入）承認申請に際し提出すべき資料の収集のために行われる非臨床安全性試験に関し、その実施時期については平成 4 年 6 月 29 日薬新薬第 43 号「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」に、また、承認申請時に必要とされる反復投与毒性試験の標準的な投与期間については平成元年 9 月 11 日薬審 1 第 24 号「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドライン」（以下「毒性試験法ガイドライン」という。）にそれぞれ示し、取り扱ってきたところである。今般、日米 E U 医薬品規制調和国際会議（ICH）における合意に基づき、これらに関する新たな指針を別添のとおり「医薬品の臨床試験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」（以下「本ガイドライン」という。）として定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知徹底方御配慮願いたい。

なお、医薬品の包括的な開発計画等に関する一般的な原則を示した平成 10 年 4 月 21 日医薬審第 380 号「臨床試験の一般指針」において、臨床試験の実施を支持するために必要な非臨床試験については、本ガイドライン及び I C H の S 6 ガイドライン（近日中に通知予定）に示されている旨が記載されている。

記

1 . 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるためICHが組織され、品質、安全性、有効性及び規制情報の4分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。今回の本ガイドラインの制定は、三極の合意に基づき行われるものである。

2. ガイドラインの要点

臨床試験実施に際しては、被験者の安全性確保は最も重視すべき課題である。本ガイドラインでは様々な状況の臨床試験の実施に際して、どのような非臨床試験結果を基に被験者の安全性を検討すべきかについて述べた。非臨床試験としては安全性薬理試験、トキシコキネティクス及び薬物動態試験、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、並びに生殖発生毒性試験を取り上げた。これらの試験の実施時期について、臨床試験として、通常、健康志願者を対象として行われる第 Ⅰ相試験、少数の患者を対象として行われる第 Ⅱ相試験、及び多数の患者を対象として行われる第 Ⅲ相試験を、また、対象者として男性、女性及び小児を想定して整理した。

(1) 安全性薬理試験

初めてヒトを対象とした試験を行う前に、呼吸・循環器系及び中枢神経系への有害作用など生命に関わる影響の評価を行う。

(2) トキシコキネティクス及び薬物動態試験

毒性試験と関連した暴露データは、初めてヒトを対象とした試験を行う前に必要である。これ以外の薬物動態試験結果は、通常、第 Ⅰ相試験が終了するまでには得ておく。

(3) 単回投与毒性試験

初めてヒトを対象とした試験を行う前に、2種の動物を用いた単回投与毒性試験結果が必須である。

(4) 反復投与毒性試験

原則として臨床試験での投与期間を超える期間の反復投与毒性試験の結果に基づいて臨床試験の実施を検討する。但し、初めてヒトを対象とした試験を行う前にげっ歯類では4週間以上、非げっ歯類では2週間以上の反復投与毒性試験の結果が必要である。なお、欧米ではいずれも2週間以上の試験結果で足りるとされており、日本と欧米の規制のそれぞれがガイドラインに併記されている。

(5) 遺伝毒性試験

初めてヒトを対象とした試験を行う前に、*in vitro* の変異原性及び染色体異常試験を行う。標準的な組み合わせの遺伝毒性試験は、第 Ⅰ相試験開始までに行う。

(6) がん原性試験

特別の理由が無ければ、臨床試験実施前に終了していなくともよい。

(7) 生殖発生毒性試験

雄受胎能試験は第 相試験の前でもよい。妊娠の可能性のない女性での試験は、生殖発生毒性試験結果が得られる前に行ってもよい。妊娠可能な女性を対象とする際に必要な生殖発生毒性試験の範囲については、三極の要求は統一されておらず、本ガイドライン中には、それぞれの要求が併記されている。日本では雌受胎能試験と胚/胎児発生試験結果が必要としている。

(8) 小児での臨床試験

小児試験の実施の際には、通常、事前に成人での情報を入手しておく。また、適切な種類の反復投与毒性試験と生殖発生毒性試験、及び標準的な組み合わせの遺伝毒性試験も事前に行っておく。小児試験実施の際の幼若動物を用いた試験の必要性については、個々の事例に基づき判断する。がん原性試験の必要性についても、投与期間や他の情報をもとに判断する。

3. ガイドラインの取扱い

本ガイドラインは一般的な薬物についての標準的な実施時期を述べたものであり、薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によっては、試験項目を省略しても良い場合や更なる非臨床試験の追加が必要となる場合がある。また、本ガイドライン中には、三極の要求（従ってそれぞれの規制当局がICHでの合意に基づいて公表する国内ガイドライン）が未調和のまま残った項目（反復投与毒性試験の投与期間の一部、初めて男性で臨床試験を行うために必要な毒性試験及び妊娠可能な女性の臨床試験参加のために実施すべき生殖発生毒性試験）がある。これについては、今後ICHでさらに検討され、合意に至った場合には、それに基づき本ガイドラインを改訂する予定である。

非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験の投与期間の一部（本ガイドラインの表1及び2参照）についてはICHのS4ガイドラインに従うこととされている。S4ガイドラインの内容については近日中に通知する予定であるが、それまでの間は、臨床使用予想期間が1ヵ月を超える薬物の承認申請時に必要とされる非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験の投与期間については、毒性試験法ガイドラインによることでもよい。

4. ガイドラインの実施時期

この通知の施行の日より、本ガイドラインに基づいて実施された試験による資料を医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料とすることができる。非臨床安全性試験の実施時期に関する平成4年6月29日薬新薬第43号「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」に示された取扱いは廃止する。また、臨床使用予想期間が1ヵ月を超える薬物の承認申請時に必要とされる非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験の投与期間については、ICHのS4ガイドラインに基づいた取扱いを近日中に通知する予定であるが、それまでの間は、毒性試験法ガイドラインに基づく取扱いでもよい。なお参考として、臨床使用（予想）期間と承認申請時に必要とされる反復投与毒性試験の投与期間との関係について、本

ガイドライン及び毒性試験法ガイドラインにおける取扱いを対比して示した。

本ガイドライン(表2)

EUにおいて第 相試験を実施するための、及び3極において承認を受けるための反復投与毒性試験の期間

| 臨床試験の期間 | 反復投与毒性試験の最短期間 | |
|---------|---------------|----------|
| | げっ歯類 | 非げっ歯類 |
| ～ 2 週 | 1 カ月 | 1 カ月 |
| ～ 1 カ月 | 3 カ月 | 3 カ月 |
| ～ 3 カ月 | 6 カ月 | 9 カ月*、** |
| > 3 カ月 | 6 カ月 | 9 カ月* |

* 原則として9ヵ月であるが、より短期の試験で済む場合又はより長期の試験が必要な場合がある。これについてはICH S4ガイドライン「げっ歯類及び非げっ歯類での毒性試験における慢性毒性試験の期間」に関する通知(近日中に通知する予定)を参照されたい。

** EUにおいて第 相試験を実施するためには、3ヵ月の試験でよいとされている。

毒性試験法ガイドライン

| 臨床使用予想期間 | 毒性試験投与期間 |
|---------------------------------------|--------------|
| 単回又は1週間以内の連続投与(注1) | 1 カ月 |
| 1週間を超え、4週間までの連続投与 | 3 カ月(注2) |
| 1ヵ月(4週間)を超える長期連続投与 | 6 カ月(注2) |
| 臨床使用予想期間の長短にかかわらず 特に必要と認められるもの(注3) | 6 カ月(注2)(注4) |

注1：1クルールの投与が1週間以内であり、かつ1週間以上の間隔で間歇投与される薬物で、しかも蓄積性の小さな場合は、1週間以内の投与と考えてよい。

注2：3ヵ月以上の反復投与毒性試験を行う場合は、それに先立ってより短期の反復投与毒性試験を行う。その期間は、3ヵ月及び6ヵ月試験では1ヵ月程度が標準である。これは用量設定及び毒性の初期検査を兼ね、主試験と合わせて被験物質の毒性像が明らかにな

るように図るものである。

注3：被験物質が高度な体内蓄積性、非可逆的な毒性の発現、投与期間の長期化による著しい毒性の増強などの特性を有するもの。

注4：非げっ歯類にあつては12ヵ月投与試験を考慮する。

**医薬品の臨床試験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**

目次

- 1．緒言
 - 1.1 ガイドラインの目的
 - 1.2 背景
 - 1.3 ガイドラインの適用範囲
 - 1.4 一般原則
- 2．安全性薬理試験
- 3．トキシコキネティクス及び薬物動態試験
- 4．単回投与毒性試験
- 5．反復投与毒性試験
 - 5.1 第 相及び第 相試験
 - 5.2 第 相試験
- 6．局所刺激性試験
- 7．遺伝毒性試験
- 8．がん原性試験
- 9．生殖発生毒性試験
 - 9.1 男性
 - 9.2 妊娠の可能性のない女性
 - 9.3 妊娠の可能性のある女性
 - 9.4 妊婦
- 10．その他の試験
- 11．小児における臨床試験
- 12．ハーモナイゼーションの進展に向けて
- 13．後注
- 14．参考文献

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、ヒト臨床試験の範囲と期間を検討するために必要な非臨床安全性試験についての国際的な基準を勧告し、そのハーモナイゼーションを促進することである。

各種非臨床安全性試験のガイドラインのハーモナイゼーションによって、現在の要求事項が明らかにされ、実質的な相違が各地域間に存在する可能性が減少することが期待される。

このガイドラインは、臨床試験実施時期を適正化し、動物等の資源の不必要な消費を少なくするはずである。さらに、安全で倫理にかなった医薬品の開発を促進し、新医薬品を一層早く利用できるようにするはずである。

1.2 背景

臨床開発の各段階を実施するのに必要な非臨床安全性試験の範囲は、欧州、米国、日本で異なっている。このことは、重要な問題、すなわちこの3極間の相違に科学的根拠があるのかどうか、相互に受け入れられるガイドラインを作成することが可能なのかどうか、を提起するものである。

本ガイドラインは、医薬品の臨床試験の実施を認めるための非臨床安全性試験の範囲と期間についての合意事項を示すものである。

1.3 ガイドラインの適用範囲

医薬品の販売承認の際に推奨される非臨床安全性試験には、通常、単回及び反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験がある。懸念すべき特別な理由がある場合や長期間の使用を目的とした医薬品の場合には、がん原性の評価も行われる。その他、非臨床試験には安全性評価のための薬理試験（安全性薬理試験）及び薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）がある。上記の種々の試験と臨床試験実施との関係を示したものが、本ガイドラインである。

本ガイドラインは、通常の医薬品の開発において普通に起こりうる状況に適用されるものであり、医薬品開発のための一般的な手引きとして見なされるべきである。動物を用いた安全性試験及び臨床試験計画は、開発中の医薬品に対して科学的かつ倫理的に適切なものでなくてはならない。

近年、開発される治療薬の種類は大きく変化している（例：バイオテクノロジー応用医薬品）。このような医薬品に対しては、既存の安全性評価方式が必ずしも適当とは言えず、このような場合には ICH の「バイオテクノロジー応用医薬品の安全性試験」ガイドラインに示されているように、個々の事例に応じて安全性評価法を考案すべきである（1）。同様に、開発中の医薬品が生命を脅かす疾病又は重篤な疾病を適応とするもので、現在有効な治療法のない場合においても、個々の事例に応じて毒性学的評価と臨床開発を進め、最速かつ迅速な医薬品開発が行われるようにする必要がある。これらの事例では、特定の試験の簡略化、延期、又は省略もあり得る。

1.4 一般原則

医薬品の開発プロセスは、動物及びヒトから得られた安全性情報の評価を行いながら、段階的に進めるものである。非臨床安全性評価の目的は、標的臓器、用量依存性、暴露との関係、回復性などの毒性の特徴を知ることである。これらの情報は、初めてヒトを対象とした試験を行う際の安全な初回投与量を推定する上で、また臨床で有害作用をモニターするためのパラメータを明らかにする上で重要である。臨床開発の開始時までに行われる非臨床安全性試験は限られたものであるが、臨床試験の状況下で現れる可能性のある毒性の特徴を明らかにする上で十分なものでなくてはならない。

臨床試験を実施するのは、医薬品の有効性及び安全性を明らかにするためであり、最初是比较的低暴露で少数の被験者を対象として行われる。通常、用量、投与期間、又は対象患者数を増加させた試験が引き続き行われる。臨床試験の拡大は、これに先行する臨床試験成績及び臨床試験と並行して行われた非臨床安全性試験で得られた情報から、十分な安全性が実証されていることに基づいて行われる。臨床又は非臨床試験で見られた重篤な有害所見は、臨床試験の継続に影響することもあるし、問題の解決のために、非臨床試験の追加実施や既に得られている臨床での有害事象の再評価が必要となることもある。

臨床試験が行われる各段階を表す用語は、各地域により異なっている。本ガイドラインで使用する用語は、ICH ガイドライン「臨床試験の一般指針」で定義されている（2）。臨床試験は、その目的と対象に従って分類することができる。一般的に、初めてヒトに投与する試験は単回投与による試験であり、次いで用量の増加や、短期間の反復投与試験が実施され、薬物動態パラメータや耐受性の評価が行われる（第 Ⅰ相試験 - 臨床薬理試験）。これらの試験の多くは健康志願者を対象に行われるが、患者を対象にすることもある。次相の試験を構成するのは、探索的な有効性及び安全性試験であり、患者を対象にする（第 Ⅱ相試験 - 探索的試験）。次いで、患者集団を対象とした安全性と有効性を検証するための臨床試験が実施される（第 Ⅲ相試験 - 検証的試験）。

2．安全性薬理試験

安全性薬理試験には、心臓血管系、中枢神経系、呼吸器系のような生命維持に肝要な諸機能に対する作用の評価が含まれており、これらの評価はヒトに投与する前に行われるべきである。これらの評価は、毒性試験の一環として、又は独立した試験として実施される。

3．トキシコキネティクス及び薬物動態試験

動物の暴露データの評価は、臨床試験の前に行われるべきである（3）。更に、動物における吸収、分布、代謝、排泄についての情報を入手して、ヒトと動物の代謝経路を比較できるようにしておくべきである。通常、第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）の完了までには、適切な情報を入手しておくべきである。

4．単回投与毒性試験

医薬品の単回投与（急性）毒性の評価は、2種の哺乳動物を用いて、初めてヒトに投与する前に行われるべきである（注1）。用量漸増試験は、単回投与に代わる方法として容認できる。

5．反復投与毒性試験

通常、反復投与毒性試験について推奨される投与期間は、計画された臨床試験の期間と規模、及び治療上の適応に関係している。原則として、2種の哺乳動物（1種は非げっ歯類）で実施される毒性試験の期間は、臨床試験の期間と同じか、あるいはそれを超えているべきであるが、反復投与毒性試験の最長投与期間を上限とする（表1及び2）。

治療上の利益が明確にもたらされることが示されているような特別な状況下では、個々の事例に応じて、臨床試験の期間が反復投与毒性試験の期間を超えて継続されることもある。

5.1 第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験

2種の動物（1種は非げっ歯類）による最短2～4週間の反復投与毒性試験（表1）によって、投与期間が2週間までの第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）及び第Ⅱ相試験（探索的試験）の実施が認められる。さらに、1、3、6ヵ月の毒性試験により、それぞれ、1、3、6ヵ月までの上記臨床試験の実施が認められる。げっ歯類での6ヵ月の毒性試験及び非げっ歯類での9ヵ月の毒性試験（11）により、6ヵ月以上の期間の臨床試験が認められる。

表 1

EUにおける第 Ⅰ相試験及び米国及び日本*における第 Ⅰ相試験を認めるための反復投与毒性試験の期間

| 臨床試験の期間 | 反復投与毒性試験の最短期間 | |
|---------|---------------|---------------|
| | げっ歯類 | 非げっ歯類 |
| 単回 | 2 - 4 週** | 2 週 |
| ~ 2 週 | 2 - 4 週** | 2 週 |
| ~ 1 カ月 | 1 カ月 | 1 カ月 |
| ~ 3 カ月 | 3 カ月 | 3 カ月 |
| ~ 6 カ月 | 6 カ月 | 6 カ月*** |
| > 6 カ月 | 6 カ月 | 9 カ月***, **** |

* 日本においては、第 Ⅰ相試験で計画されているものと同じ投与期間の臨床試験が第 Ⅰ相試験で実施されていない場合は、表 2 に示されている、より長期の毒性試験の実施を考慮すべきとされている。

** EU と米国では、2 週間が最短期間である。日本では、非げっ歯類で 2 週間、げっ歯類で 4 週間の試験が必要である（注 2）。米国では、2 週間試験の代わりとして、検査項目を拡大した単回投与毒性試験を行うことにより、単回投与のヒト試験が認められている（4）。

*** ICHS 4 ガイドライン「げっ歯類及び非げっ歯類での毒性試験における慢性毒性試験の期間」（11）に関する通知（近日中に通知する予定）参照。3 カ月を超える臨床試験の開始前に、非げっ歯類の 6 カ月投与試験結果が得られているべきである。場合によっては、既に得られている毒性試験により支持される臨床投与期間を超える前に、非げっ歯類での 9 カ月の試験結果が得られていることで十分である。（訳注 1）

**** より短期の試験で済む場合又はより長期の試験が必要な場合がある。これについては ICHS 4 ガイドライン「げっ歯類及び非げっ歯類での毒性試験における慢性毒性試験の期間」（11）に関する通知（近日中に通知する予定）を参照されたい。

5.2 第 Ⅰ相試験

第 Ⅰ相試験（検証的試験）については、米国と日本で勧告されている投与期間は表 1 に示されたものと同じである。EU においては、2 種の動物（1 種は非げっ歯類）における 1 カ月の毒性試験によって、投与期間が 2 週間までの臨床試験の実施が認められる（表 2）。3 カ月の毒性試験によって、1 カ月までの臨床試験の実施が認められる。また、げっ歯類

における6ヵ月の毒性試験、及び非げっ歯類における3ヵ月の毒性試験によって、3ヵ月までの臨床試験の実施が認められる。より長期間の臨床試験の実施に当たっては、げっ歯類での6ヵ月の毒性試験及び非げっ歯類での9ヵ月の毒性試験を実施することが望ましい。

表2

EUにおいて第 相試験を実施するための、及び3極において承認を受けるための反復投与毒性試験の期間

| 臨床試験の期間 | 反復投与毒性試験の最短期間 | |
|---------|---------------|----------|
| | げっ歯類 | 非げっ歯類 |
| ～ 2 週 | 1 ヶ月 | 1 ヶ月 |
| ～ 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 3 ヶ月 |
| ～ 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月*、** |
| > 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月* |

* 原則として9ヵ月であるが、より短期の試験で済む場合又はより長期の試験が必要な場合がある。これについてはICH S4ガイドライン「げっ歯類及び非げっ歯類での毒性試験における慢性毒性試験の期間」(11)に関する通知(近日中に通知する予定)を参照されたい。

** EUにおいて第 相試験を実施するためには、3ヵ月の試験でよいとされている。

6. 局所刺激性試験

動物での局所刺激性試験は、予定される臨床投与を考慮し適切な経路で検討すべきである。局所刺激性の評価は、ヒトに投与する前に行うべきである。局所刺激性の評価は、他の毒性試験の一部として行われることもある。

7. 遺伝毒性試験

初めてヒトに投与する前には、in vitro 試験による変異原性及び染色体異常誘発性の評価が一般的に必要とされる。判定困難な結果又は陽性の結果が得られた場合には、追加試験を実施すべきである(5)。

標準的な組み合わせの遺伝毒性試験(6)は、第 相試験の開始前に完了しているべきである。

8. がん原性試験

懸念する理由がない限り、通常、臨床試験の実施に先立って、がん原性試験を完了しておく必要はない。がん原性試験を行うことが適当と思われる条件については、ICH 文書の中で議論されている（7）。

がん原性試験が必要であっても、特定の重篤な疾病の治療のために開発された医薬品の場合には、結論が得られる時期が承認後であってもよいこともある。

9. 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験（8、9）は、対象とする被験者集団に応じて、適切に実施されるべきである。

9.1 男性

男性は、雄受胎能試験の実施前に、第 相及び第 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）。

雄受胎能試験は、第 相試験の開始前には、完了しておくべきである（8、9）。

9.2 妊娠の可能性のない女性

妊娠の可能性のない女性（すなわち、永久的な避妊術を受けた者、閉経後の者（訳注2））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。

9.3 妊娠の可能性のある女性

妊娠可能な女性の場合、胚/胎児への危険性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可能性について強い危惧がある。現在、妊娠可能な女性の臨床試験への組入れを可能とする生殖発生毒性試験の実施時期は、地域により異なっている。

日本では、いずれの臨床試験においても、妊娠可能な女性の臨床試験への組入れ前には、避妊処置をしている場合であっても、雌受胎能と胚/胎児への影響の評価を完了しておくべきである。EU においては、胚/胎児への影響の評価は妊娠可能女性での第 相試験の前、及び雌受胎能試験は第 相試験の前に完了しておくべきとされている。

米国では、妊娠の危険性を最小限にするための適切な注意を払っている限り、生殖発生毒性試験を実施していなくても、妊娠可能な女性を初期の注意深くモニターされた試験に

組み入れてもよい。これらの注意には、妊娠テスト（HCG の b-サブユニットに基づくものなど）を行うこと、極めて有効な避妊法を使用すること（注3）及び月経周期を確認した後に臨床試験へ組み入れることが含まれている。臨床試験期間中は、妊娠テストとモニタリングを継続して行うことによって、治験薬の暴露期間中（試験期間を超えることもある）所定の避妊法を遵守していることを十分に確認すべきである。この進め方を支持するためには、インフォームドコンセントの内容に、生殖発生毒性に関連した知りうる限りの適切な情報、例えば、類似した構造や薬理作用を持った医薬品群で疑われている毒性の総合的な評価などを反映させるべきである。適切な情報で否定されない限り、インフォームドコンセントの内容にリスクの可能性を明記するべきである。

米国では、雌受胎能と胚/胎児への影響の評価は、避妊を行っている妊娠可能な女性が第 相試験に組み入れられる以前に完了しておくべきであるとされている。

3 極とも、出生前及び出生後の発育への影響の評価は、販売承認申請時に提出すればよい。但し、危惧する理由がある場合には、より早く提出すべきである。有効性の高い受胎調節（注3）を行っ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臨床試験に組み入れる場合には、いずれの地域においても、また、いずれの臨床試験においても、事前に、全ての雌生殖発生毒性試験（8）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（6）を完了しておくべきである。

9.4 妊婦

妊婦が臨床試験に組み入れられる前に、全ての生殖発生毒性試験（8、9）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（6）を実施しておくべきである。さらに、先に実施されたヒト暴露試験における安全性データが、一般に必要なものである。

10 . その他の試験

当該治験薬又は類薬について、臨床又は非臨床試験で見られた事象から、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が必要となることがある。

11 . 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、成人に投与したときの安全性データが最も適切な情報であり、一般に小児での臨床試験の前に入手しておくべきである。必要な成人データの範囲は個別の状況に応じて決定される。

小児での臨床試験の開始前には、適切な反復投与毒性試験に加え、全ての生殖発生毒性試験（8）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（6）についての成績を入手しておくべ

きである。幼若動物による試験の実施は、既存の動物試験結果及びヒト安全性データが不十分な場合に、個々の事例に従って考慮されるべきである。

小児の臨床試験で長期投与する場合には、治療期間や懸念される理由を考慮の上、事前にかん原性試験が必要かどうか検討すべきである（7）。

12．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、既に著しい進歩が達成され、その詳細は本ガイドラインで述べている通りである。しかしながら、いくつかの領域で相違点が残されている。これには、初めて男性で臨床試験を行うために必要な毒性試験、及び妊娠可能な女性の臨床試験参加のために望まれる生殖発生毒性試験がある。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更に改善するための作業を続ける次第である。

13．後注

注1

単回投与毒性試験の実施については、ICH-1での勧告（10）及び各地域のガイドラインを参照のこと。

注2

現在、反復投与毒性試験の最短期間は、地域により異なっている。EU及び米国では2週、日本では、非げっ歯類で2週、げっ歯類で4週である。日本では、EU及び米国とは異なり、通常、雄受胎能試験は男性の臨床試験組み入れ前に行われる。しかしながら、げっ歯類における4週間の反復投与毒性試験における注意深い組織病理学的検索による雄受胎能の評価は、受胎能試験よりも、雄生殖器への影響を感度良く検出できることが示されており（9）、日本においては、始めて臨床試験を行う前に実施することが望まれている。EU及び米国では、短期間の臨床試験を行うのに必要な医薬品の全体的な毒性評価を行うためには、2週間の反復投与毒性試験で十分と考えられている。

注3

有効性の高い受胎調節方法とは、一貫して正しく使用されたときに、失敗する確率が低い（すなわち年1%未満）方法を指す。例としては、埋め込み剤、注射剤、経口（合剤）避妊薬、適切なIUD、性的禁欲、男性パートナーの精管切断がある。ホルモン剤による避妊法を用いている被験者については、評価中の試験薬の避妊薬への影響に関する情報も検討しておくべきである。

14. 参考文献

1. ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の安全性試験」
2. 平成10年4月21日医薬審第380号「臨床試験の一般指針」(ICH E8)
3. 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の暴露の評価)に関するガイダンス」(ICH S3A)
4. 米国DHHS Federal Register 告示1996年8月26日(61 FR 43934)
5. 平成8年7月2日薬審第444号「医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス」(ICH S2A)
6. ICH S2B「遺伝毒性試験の標準的組合せ」
7. 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」(ICH S1A)
8. 平成6年7月7日薬審第470号「医薬品の生殖毒性検索のための試験法ガイドライン」(ICH S5A)
9. 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」(ICH S5B)
10. P.F. Arcy and D.W.G. Harron, 「第1回国際ハーモナイゼーション会議、1991年ブラッセル」, Queen's Univ. of Belfast, pp183-184 (1992)
11. ICH S4「げっ歯類及び非げっ歯類での毒性試験における慢性毒性試験の期間」

訳注1) 6ヵ月を超えない臨床試験の場合、通常、6ヵ月の毒性試験結果が得られていれば臨床試験を開始してもよい。もしくは3ヵ月の毒性試験は終了しているが、6ヵ月の毒性試験結果が得られていない場合では、臨床試験が3ヵ月を超える前に6ヵ月の毒性試験結果が得られれば、3ヵ月を超えて臨床試験を継続してもよい。一方、6ヵ月を超える臨床試験の場合、通常、9ヵ月の毒性試験結果が得られていれば臨床試験を開始してもよい。もしくは3ヵ月の毒性試験は終了しているが、9ヵ月の毒性試験結果が得られていない場合では、臨床試験が3ヵ月を超える前に9ヵ月の毒性試験結果が得られれば、3ヵ月を超えて臨床試験を継続してもよい。

訳注2) 閉経後2年を経過したものを指す。