

「ICH M3(R2)：医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための
非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン（案）」に関する
ご意見・情報の募集について

平成20年 7月14日
厚生労働省医薬食品局審査管理課

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において、「ICH M3(R2)：医薬品の臨床試験及び販売承認申請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（案）」が別添のとおりまとまりましたので、広くご意見・情報を募集いたします。

つきましては、本案に関してご意見・情報のある場合には、下記により提出してください。皆様から頂いたご意見・情報については、今後の活動における参考とさせていただきます。

なお、提出していただいたご意見・情報に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨ご了承ください。

記

1. 募集期限

平成20年8月29日（金）必着

2. 提出方法

提出していただく御意見等には必ず「ICH M3(R2)：医薬品の臨床試験及び販売承認申請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（案）」と明記の上、以下に掲げるいずれかの方法で提出してください。お電話による御意見・情報の提出はお受けできかねますのでご了承ください。

○電子メールの場合

電子メールアドレス：ichm3r2@mhlw.go.jp

（ファイル形式はテキスト形式でお願いします。）

○ファクシミリの場合

ファクシミリ番号：03-3597-9535

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

○郵送の場合

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局審査管理課あて

3. ご意見等の提出上の注意

ご意見等は日本語に限ります。また、個人の場合は住所・氏名・年齢・職業を、法人の方は法人名・所在地を記載してください。なお、個人又は法人の属性に関する情報以外は公開することがありますので、あらかじめご了承ください。

1 医薬品の臨床試験及び販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施
2 時期についてのガイドライン (案)

3 DRAFT ICH Consensus Guideline

4 Released for Consultation on June 5, 2008, at *Step 2* of the ICH Process

6 目次

7	1.	緒言.....	3
8	1.1	ガイドラインの目的.....	3
9	1.2	背景.....	3
10	1.3	ガイドラインの適用範囲.....	3
11	1.4	一般原則.....	4
12	2.	安全性薬理試験.....	4
13	3.	トキシコキネティクス及び薬物動態試験.....	5
14	4.	急性毒性試験.....	5
15	5.	反復投与毒性試験.....	5
16	5.1	臨床開発.....	6
17	5.2	販売承認.....	7
18	6.	ヒト初回臨床投与量の算出.....	7
19	7.	早期探索的臨床試験.....	8
20	7.1	マイクロドーズ臨床試験.....	8
21	7.2	準治療用量又は推定治療用量までの単回投与臨床試験.....	9
22	7.3	反復投与臨床試験.....	9
23	8.	局所刺激性試験.....	15
24	9.	遺伝毒性試験.....	15
25	10.	がん原性試験.....	16
26	11.	生殖発生毒性試験.....	16
27	11.1	男性.....	16
28	11.2	妊娠の可能性のない女性.....	16
29	11.3	妊娠可能な女性.....	16
30	11.4	妊婦.....	18
31	12.	その他の毒性試験.....	18
32	13.	小児における臨床試験.....	18
33	14.	免疫毒性.....	19

34	15.	光毒性.....	19
35	16.	薬物乱用に関する非臨床試験.....	20
36	17.	固定比率配合剤のための非臨床試験.....	20
37	18.	ハーモナイゼーションの進展に向けて.....	21
38	19.	後注.....	22
39	20.	参考文献.....	22

40

41

42 LIST OF ABBREVIATIONS

43	AUC	Area Under the Curve 曲線下面積
44	EU	European Union 欧州連合
45	GLP	Good Laboratory Practices 医薬品の安全性に関する非臨床試験の
46		実施の基準
47	ICH	International Conference on Harmonisation of Technical
48		Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
49		日米EU医薬品規制調和国際会議
50	IUD	Intra-Uterine Device 子宮内避妊具
51	MFD	Maximum Feasible Dose 技術的に投与可能な最大用量
52	MTD	Maximum Tolerated Dose 最大耐量
53	NOAEL	No Observed Adverse Effect Level 無毒性量
54	PET	Positron Emission Tomography ポジトロン断層撮影
55	PK	Pharmacokinetics 薬物動態
56	PD	Pharmacodynamics 薬力学
57	SAR	Structure-Activity Relationship 構造活性相関
58	t _{1/2}	Half Life 半減期
59	WOCBP	Women of Childbearing Potential 妊娠可能な女性

医薬品の臨床試験及び販売承認申請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（案）

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に応じて、また、販売承認を得るために推奨される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、3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則に従って動物の使用を抑え、医薬品開発のための資源の有効利用に資するはずである。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

この改訂ガイドラインにおける提言は、欧州、米国、日本における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をさらに調和させるものである。本ガイドラインは、臨床試験の実施及び販売承認を行うために必要な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、安全性薬理試験、反復投与毒性試験、トキシコキネティクス及び非臨床薬物動態試験、生殖発生毒性試験並びに遺伝毒性試験がある。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、がん原性の評価も含まれる。その他、個々の事例に応じて光毒性試験、免疫毒性試験、幼若動物を用いる毒性試験、及び薬物乱用に関する非臨床試験を実施すべきである。本ガイドラインではこれらの試験と臨床試験実施との関係を示した。

本ガイドラインは、通常、医薬品の開発において普通に起こり得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。

バイオテクノロジー応用医薬品の評価のための安全性試験のタイプは画一的ではなく、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（1）に沿って決定されるべきであると、一般的に認識されている。このM3ガイドライ

98 ンでは、バイオテクノロジー応用医薬品の臨床開発段階との関係における非臨床
99 試験の実施時期に関してのみ一般的見解を示す。

100 開発中の医薬品が生命を脅かす疾病又は重篤な疾病（例えば末期がん、抵抗性HIV
101 感染症及び先天的酵素欠損症）を適応とするもので、現在有効な治療法のない場
102 合、個々の事例に応じて毒性学的評価と臨床開発を進め、最適かつ迅速な医薬品
103 開発が行われるようにすることが必要であろう。これらの事例や革新的な治療法
104 （例えばsiRNA）では、ワクチンアジュバントと同様に、特定の試験の簡略化、延
105 期、省略、又は追加もあり得る。

106

107 1.4 一般原則

108 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
109 がら、段階的に進めるものである。非臨床安全性評価の主たる目的は、標的臓器、
110 用量依存性、暴露との関係、及び適切な場合には回復性についての毒性の特徴を
111 明らかにすることである。これらの情報は、初めてヒトを対象とした試験を行う
112 際の安全な初回投与量と用量範囲を推定する上で、また臨床で有害作用をモニタ
113 ーするためのパラメータを明らかにする上で有用である。臨床開発の開始時まで
114 に行なわれる非臨床安全性試験は限られたものであるが、臨床試験の条件下で現
115 れる可能性のある毒性の特徴を十分に明らかにするものでなくてはならない。

116 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、
117 最初は比較的低暴露で少数の被験者を対象として行われる。通常、投与期間や対
118 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、先行する臨
119 床試験で十分な安全性が実証されていること及び臨床開発の進行と並行して行わ
120 れる非臨床安全性試験からの追加情報に基づいて行われるべきである。

121 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
122 とがあり、非臨床試験の追加実施が適切であることを示唆することもある。これ
123 らの非臨床での所見は臨床試験成績とともに評価し、追加の非臨床試験の要否や
124 それら試験の内容を決定すべきである。

125 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
126 ラインで使用する用語は、主にICHガイドライン「臨床試験の一般指針」で定義
127 されている（2）。しかしながら、臨床試験の各段階を区別しない傾向が広がっ
128 ていることから、本ガイドラインでは、場合によっては、非臨床試験と関連付け
129 る臨床試験を（訳注：臨床各相ではなく）臨床試験の期間、対象被験者の数、ま
130 た、被験者の特性によって区別している。

131

132 2. 安全性薬理試験

133 安全性薬理試験のコアバッテリーには、心臓血管系、中枢神経系、呼吸器系に対
134 する作用の評価が含まれており、ICHガイドラインS7A及びS7B（3、4）に従って、
135 これらの評価は一般にヒトに投与する前に行われるべきである。また、理由があ
136 れば、補足的安全性薬理試験及びフォローアップ安全性薬理試験は臨床開発後期
137 になって実施しても良い。インビボ試験の実施にあたっては、使用する動物を削
138 減するため、可能な範囲内で、一般毒性試験の一環として実施することも考慮す
139 べきである。

141 3. トキシコキネティクス及び薬物動態試験

142 動物及びヒトの薬物代謝に関するインビトロ試験成績及び動物の暴露データ（5）
143 の評価は、臨床試験の前に行われるべきである。動物における吸収、分布、代謝、
144 排泄についての更なる情報は、多数の被験者あるいは長期間投与による臨床試験
145 （通常第3相試験）の前に入手しておくべきである。これらの情報は、ヒトと動
146 物の代謝物の比較を行い、追加の非臨床試験の必要性について決定するために利
147 用できる。

148

149 4. 急性毒性試験

150 従来、急性毒性に関する情報は2種の哺乳類における臨床適用経路および非経口
151 的な投与経路の両方を用いた単回投与毒性試験から得られてきた。しかし、これ
152 らの情報は一般毒性試験に用いられる動物種において最大耐量を明らかとするた
153 めに適切に計画された用量漸増試験もしくは短期間反復投与の用量設定試験から
154 も得ることが可能である（6、7）。その他にも、十分な暴露（例えば、ヒトで
155 予定されている適用量での C_{max} またはAUCの50倍）や暴露の飽和もしくは技術的な
156 投与可能最大量を用量とした場合も、同等に適切な試験である。いずれの試験に
157 おいても、げっ歯類では2000 mg/kg/日、非げっ歯類では1000 mg/kg/日が急性、
158 亜慢性および慢性毒性試験における限界量として適切と考えられる（注1）。い
159 ずれかの試験から急性毒性に関する情報が得られる場合には、別途に単回投与試
160 験を実施することは推奨されない。急性毒性を評価する試験は臨床適用経路に限
161 ることができ、臨床投与をGLP基準で実施された適切な反復投与毒性試験によっ
162 て担保する場合には、non-GLP試験から得られたデータでよい。

163

164 ある特定の状況（例えばマイクロドーズ試験、第7節）では、急性毒性または単
165 回投与毒性試験がヒトにおける単回投与臨床試験の実施を担保するための主たる
166 毒性試験となることがある。これらの非臨床試験がヒトの安全性を担保するた
167 めに行われる場合においては、毒性試験の高用量の選択は上述とは異なることがあ
168 るが、予定されている臨床用量と投与経路を保証するに十分なものでなくてはな
169 らない。このような試験はGLPを遵守して実施され、致死性を評価指標とするべき
170 ではない。

171 医薬品の急性毒性に関する情報はヒトでの過量投与時の影響を予測するために有
172 用であり、第3相試験の開始前までに入手すべきである。特に過量投与の危険性
173 が高い患者集団（例えば、うつ病、疼痛、認知症）における外来での臨床試験を
174 行う場合には、より早期に急性毒性の評価を行うことは重要である。

175

176 5. 反復投与毒性試験

177 通常、反復投与毒性試験について推奨される投与期間は、計画されている臨床試
178 験の期間と規模、治療上の適応に関連している。原則として、2種の哺乳動物（1
179 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
180 るいはそれを超えているべきであり、反復投与毒性試験の最長投与期間を上限と

181 する（表1）。反復投与毒性試験の実施にあたって適切と考えられる限界量及び
182 暴露については、注1を参照のこと。

183 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状況下では、個々
184 の事例に応じて、臨床試験を反復投与毒性試験の期間を超えて延長することがで
185 きる。

186 5.1 臨床開発

187 通常、2種の動物（1種は非げっ歯類）による最短2週間の反復投与毒性試験（表
188 1）によって、投与期間が2週間までの臨床試験の実施が支持される。

189 2週間よりも長期間の臨床試験は、少なくとも同じ期間の反復投与毒性試験によ
190 って、その実施が支持される。げっ歯類での6ヶ月の反復投与毒性試験及び非げ
191 っ歯類での9ヶ月の反復投与毒性試験により、通常、6ヶ月以上の期間の臨床試
192 験が支持される。例外については、表1の脚注を参照のこと。

193

194 表1 臨床試験の実施に必要な反復投与毒性試験の期間

臨床試験の最長期間	臨床試験を実施するのに必要な、 反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	2週間 ^a	2週間
2週間を超えて6ヶ月まで	臨床試験期間と同じ	臨床試験期間と同じ
6ヶ月を超える	6ヶ月	9ヶ月 ^{b, c, d}

195

196 a 日本においては、少なくとも1種（通常げっ歯類）における最短2週間の
197 毒性試験を実施し、卵巣の注意深い組織学的検査を実施することで、妊娠
198 可能な女性の臨床試験への組み入れが可能である。

199 b. EUにおいては、6ヶ月間の非げっ歯類の毒性試験で6ヶ月を超える臨床
200 試験を実施できるとされている。ただし、6ヶ月よりも長期間の試験がす
201 すでに実施されている場合には、別途に6ヶ月の試験を実施することは適切
202 ではない。

203 下記の例では、日本及び米国においても、6ヶ月間までの非げっ歯類の毒
204 性試験が適切であると考えられる。

- 205 • 免疫原性あるいは忍容性の問題から、長期間の毒性試験が困難な場合
- 206 • 例えば、片頭痛、勃起不全あるいは単純ヘルペスの治療のように、臨床試
207 験の期間としては6ヶ月を超えるが、短期間の薬物暴露を繰り返す場合
- 208 • 生命を脅かす疾病を適応とする医薬品（例えば末期がんの化学療法剤あ
209 るいはアジュバント療法として使用）の場合

210 c. 主たる対象患者が小児であるが、すでに実施した動物試験では毒性あるい
211 は薬理的な標的における成長への影響を十分に評価できておらず、非げ
212 っ歯類の幼若動物を用いた長期間の毒性試験が有用な場合がある。そのよ
213 うな場合には、適切な種の幼若動物を用いて適切な時期から投与を開始す
214 る慢性毒性試験（例えば、イヌにおける12ヶ月投与試験）によって、この
215 成長に及ぼす影響を検討することが適切であろう。この試験は、非げっ歯

216 類における通常の慢性毒性試験や幼若動物での毒性試験と置き換えること
217 ができる。

218 d. げっ歯類の3ヶ月投与試験及び非げっ歯類の3ヶ月投与試験結果が得られ
219 ており、臨床投与期間が3ヶ月を超える前にげっ歯類及び非げっ歯類の慢
220 性毒性試験の全ての結果が得られる場合には、各極の臨床試験実施手順に
221 矛盾しない限りにおいて、6ヶ月を超える臨床試験を開始することができる。
222

223 げっ歯類の慢性毒性試験成績が得られている場合で、生命を脅かす疾病又
224 は重篤な疾病を対象にしている臨床試験について、あるいは個々の事例に
225 応じて、非げっ歯類の慢性毒性試験での全臓器の病理組織学的検査結果が
226 その後3ヶ月以内に得られることを条件に、生存中および剖検のデータに基
227 づいて上記の臨床試験期間の延長が認められることがある。

228 5.2 販売承認

229 販売承認後は臨床試験中に比べて、リスクに曝される対象患者の数が多くなるこ
230 と及び臨床現場での管理が相対的に不十分であることから、販売承認にはより長
231 期の非臨床試験を実施することが重要となる（表2）。連続での臨床使用期間が
232 3ヶ月以下のものについては、表2を参照されたい。適応期間が2週間から3ヶ
233 月以内のものであっても、推奨される適応を超えて、幅広くあるいは長期間使用
234 される場合（例えば、不安症、季節性アレルギー性鼻炎、疼痛）については、非
235 臨床試験の期間は、3ヶ月以上の使用期間に推奨される期間と同等であることが、
236 より適切であろう。

237

238 表2 販売承認申請に必要な反復投与毒性試験の期間

臨床適応における使用期間	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	1ヶ月	1ヶ月
2週間を超えて1ヶ月まで	3ヶ月	3ヶ月
1ヶ月を超えて3ヶ月まで	6ヶ月	6ヶ月
3ヶ月を超える	6ヶ月	9ヶ月 ^{b, c, d}

239 表1の脚注b、c及びdを参照。

240

241 6. ヒト初回臨床投与量の算出

242 ヒトへの初回投与量の算出は、初めてヒトに投与する臨床試験に参加する被験者
243 の安全を守るための重要な要件である。推奨されるヒト初回投与量を決定するに
244 あたっては、薬理学的用量反応性や、薬理学的/毒性学的プロフィール及び薬物動
245 態を含む、関連するすべての非臨床試験データを考慮すべきである。

246 一般的に、最も感受性が高く最適な動物種で実施された非臨床安全性試験で求め
247 られた無毒性量が、最も重要な情報を与える。これに続き、薬力学、化合物の分
248 子としての特性、及び臨床試験のデザインといったさまざまな要因により、適切
249 とされる用量は修正を受ける。利用可能なアプローチの各々については、各極の
250 ガイダンスを参考にされたい。

251 ヒトにおける早期探索的臨床試験（第7節）は、従来の臨床試験を実施する際に
252 通常求められる場合よりも少ない、もしくは異なる種類の非臨床データに基づい
253 て開始できるため、臨床試験開始用量（及び最高投与量）の算出方法も異なる。
254 表3に、種々の早期探索的臨床試験のデザインに推奨される開始用量の基準を示
255 す。

256

257 7. 早期探索的臨床試験

258 ヒトについての生理学／薬理学的洞察、候補薬物の特性に関する知識、および疾
259 病に対し治療標的とする妥当性について、より早くヒトのデータを入手すること
260 が有益な場合があることが認められている。合理的な早期の探索的アプローチに
261 より、この目的は達成できる。このガイダンスが目的とする早期探索的臨床試験
262 は、第1相試験の初期に実施されることを意図しており、限定的なヒトへの暴露
263 を含み、治療や診断を目的とせず、かつ最大耐量を求めるものではない。早期探
264 索的臨床試験は、例えば薬物動態、薬力学、及びPETリガンドの受容体への結合や
265 置換を含むその他のバイオマーカーなど、様々な指標を調べるために利用できる。

266 このような場合に臨床試験実施のために必要とされる非臨床試験のデータの量
267 は、最高臨床用量や投与期間の観点からみた、ヒトで計画されている暴露の計画
268 の程度によって異なる。5つの異なる探索的臨床試験の例が、それぞれのアプ
269 ローチで推奨される非臨床試験プログラムを含め、以下に記載されている（表3に
270 詳細を示す）。一方、本ガイダンスに記載されていない他のアプローチもまた利
271 用可能である。これらは、しかるべき規制当局と討議、同意されるべきである。
272 これらアプローチを用いることによって、全体として新薬開発における動物使用
273 の削減が期待される。

274 各アプローチにおける適切な初回投与量および最高用量を表3に示す。いずれの
275 場合においても、インビボないしインビトロモデルを利用した薬力学および薬
276 理学的特性の解析が重要であり、ヒトにおける用量設定のために利用されるべき
277 である。

278

279 7.1 マイクロドーズ臨床試験

280 マイクロドーズ試験として、2つの異なったアプローチが以下に記載されている。

281 第1のアプローチは、総投与量を100 µg以下とし、被験者1人あたり5回まで分
282 割して投与するものである。これは、PET試験において、標的受容体への結合や組
283 織分布を検討することに役立つ。もう一つの利用法として、同位体標識薬物を使
284 用した、あるいはこれを使用しない薬物動態の評価に用いることがある。これら
285 の利用には、1つの動物種（通常げっ歯類）における臨床投与経路を用いた拡張
286 型単回投与毒性試験と薬理作用についての適切な評価が必要である。

287 第2のアプローチは、1回あたりの最高用量が100 µgで投与回数が5回以下（被
288 験者あたり総投与量500 µg以下）の試験である。このアプローチでは、前述した
289 第1のマイクロドーズ試験と同様な目的に利用できるが、比較的活性の低いPETリ
290 ガンドを用いる場合に有用である。この試験を実施するためには、1つの動物種
291 （通常、げっ歯類）における臨床投与経路を用いた7日間反復投与毒性試験、非

292 標識化合物の遺伝毒性に関する構造活性相関評価及び薬理作用についての適切な
293 評価が必要である。

294

295 臨床適用経路が経口投与で、既に経口投与による非臨床毒性試験成績が得られて
296 いる薬物について、静脈内投与でマイクロドーズ試験を実施する状況があり得る。
297 この場合、すでに実施済みの反復経口投与毒性試験において暴露レベルで適切な
298 安全域が確認されていれば、静脈内投与によるマイクロドーズ試験の実施は、実
299 施済みの反復経口投与毒性試験によって認められる。局所刺激性の検討は、投与
300 量が微量（最高用量100 µg）であることから、推奨されない。

301

302 7.2 準治療用量又は予定治療用量までの単回投与臨床試験

303 第3のアプローチは、被験者に準治療用量（薬理作用発現用量）又は治療用量ま
304 で単回投与するものである（表3）。容認され得る最高用量は、非臨床試験の結
305 果から算出されなければならない。さらに、その単回投与の臨床試験において得
306 られた情報に基づき制限されることがある。このアプローチでは、薬力学的に活
307 性を示すとされる用量又はその付近での薬物動態指標（例えば、 $t_{1/2}$ 又はバイオア
308 ベイラビリティ）の評価を非標識化合物を用いて行うことが可能となる。このア
309 プローチには、げっ歯類及び非げっ歯類を用いた拡張型単回投与毒性試験、遺伝
310 毒性試験（Ames試験）、薬理作用についての適切な評価及び安全性薬理試験のコ
311 アバッテリーが必要である。

312

313 7.3 反復投与臨床試験

314

315 第4及び第5のアプローチは、最長14日間までの投与を、ヒトにおける薬物動態
316 及び薬力学的特性を決定するために行うものであり、臨床における最大耐量を決
317 定することを意図するものではない。

318 第4のアプローチには、最高臨床用量での推定AUCの数倍の暴露が得られるように
319 用量を設定した、げっ歯類及び非げっ歯類による2週間反復投与毒性試験が必要
320 である。これらの試験により化合物分子の毒性が両動物種において適切に特徴付
321 けられた場合には、早期探索的臨床試験における最高用量は、非臨床所見の性質、
322 重篤性及びモニタリングの可能性を考慮した上で、標準的な安全性/リスク評価
323 に基づき設定される。いずれの動物種においても毒性が認められない場合には、
324 早期探索的臨床試験の用量は、動物試験で評価した最高用量における暴露濃度の
325 うち、いずれか低い方の1/10までの暴露が得られる用量まで許容される。1つの
326 動物種においてのみ毒性が認められた場合、最高臨床用量は上記2つの方法で得
327 られる値のうち、低い方を基準とすべきである。

328 第5のアプローチには、最大耐量までの投与量を用いたげっ歯類による2週間反
329 復投与毒性試験と、非げっ歯類による確認試験が必要である。この確認試験は、
330 げっ歯類での無毒性量が非げっ歯類においても毒性発現用量ではないことを明ら
331 かにすることを目的とする。非げっ歯類による確認試験では、げっ歯類における
332 無毒性量での暴露濃度が得られる用量が反復投与される。この用量は、通常、体
333 表面積当たりの換算値、あるいは実際のまたはモデルによる暴露より推定される。

334 非げっ歯類による確認試験の投与期間は3日間を最短とし、少なくとも臨床試験
335 で予定されている投与回数と同等とすべきである。

336 また、げっ歯類での無毒性量相当量が少なくとも3日間投与されるのであれば、
337 非げっ歯類での用量漸増試験を実施しても良い。非げっ歯類がげっ歯類より感受
338 性の強いことが判明した場合、ヒトへの投与は、非げっ歯類におけるさらなる非
339 臨床試験、通常、標準的な毒性試験が実施されるまで延期すべきである。

340 第4と第5のアプローチを実施するには、遺伝毒性試験（Ames試験及び染色体異
341 常誘発能試験）及び安全性薬理試験のコアバッテリーが必要とされる。なお、安
342 全性薬理試験のコアバッテリーは、独立した試験として実施しても良いし、反復
343 投与毒性試験に組み入れてもよい。

表3 早期探索的臨床試験の実施に必要な非臨床試験

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験	遺伝毒性/その他
<p>アプローチ1: 総投与量 100 µg 以下、最大 5回投与 (投与間隔の制限なし) 且つ 総投与量 NOAEL の 1/100 以下及び薬効量の 1/100 以下 (静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算)</p>	<p>最高用量と初回用量は同じで、100 µg 以下</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロフィールの解析を実施すべき</p> <p>薬力学的に外挿性のある動物種における薬理作用についての適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき</p>	<p>1種 (通常げっ歯類) における拡張型単回投与毒性試験^a 投与経路は予定臨床経路でトキシコキネティクス付きで行うか、あるいは静脈内投与。 限界量はラットの場合 10 mg/kg (臨床投与量が 100 µg の場合は、体重当たり用量として約 6000 倍に相当する) を用いることができる。</p>	<p>遺伝毒性試験は通常実施されないが、もし何らかの試験あるいは構造活性相関情報があれば提出すること。 高放射活性物質の場合には、適切な薬物動態学的情報と放射線暴露量の推定が必要。</p>
<p>アプローチ2: 総投与量 500 µg 以下、投与は休薬期間 (実際もしくは予想される半減期の 6 倍もしくはそれ以上) を設けて、最大 5 回 且つ 各用量 100 µg 以下 且つ 各用量 NOAEL の 1/100 未満 及び 薬理学的な作用量の 1/100 未満</p>	<p>1日最高用量と初回投与量は同じとなるが、100 µg 以下。</p>	<p>インビトロ標的/受容体プロフィールの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のある動物種における薬理作用についての適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき</p>	<p>1種の動物 (通常げっ歯類) における、静脈内、もしくは予定臨床投与経路での、トキシコキネティクス、血液学、血液生化学、剖検所見、組織病理学を伴う 7 日間投与毒性試験。ラットにおいては、10 mg/kg の限界量 (臨床用量 100 µg の約 6000 倍) が使用可能。</p>	<p>もし構造活性相関評価が陰性であれば、遺伝毒性試験は一般的に実施されない。 PET リンガントについては、遺伝毒性試験は推奨されない。</p> <p>高放射活性物質の場合には、適切な薬物動態学的情報と放射線暴露量の推定が必要。</p>

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験	遺伝毒性
アプローチ3: 準治療又は予定 治療用量までの 単回投与試験	初回用量は、最も感受性の高い動物種における毒性所見の様式と薬効用量に基づいて選択すべきである。利用可能ならば、各地域の初回投与量選択に関するガイダンスを参考にすべきである。 もし動物で認められた毒性がヒトにおいてモニタリングが可能で可逆的なものと予想されるのであれば、最高用量は、最も感受性の高い種におけるNOAELでの暴露の1/2までが許容される。	薬力学的に外挿性のある動物種における薬理作用についての適切な評価に基づいて、臨床投与量を設定すべき安全性薬理コアバッテリー	予定臨床投与経路でのげっ歯類と非げっ歯類 ^b における、トキシコキネティクス、血液学、血液生化学、剖検所見及び組織病理学を伴う拡張型単回投与毒性試験。この条件では、最高用量は、MTD、MFD、又は限界量(注釈1を参照)とすべき。	Ames 試験 (又は適切なその他の試験)。

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験	遺伝毒性
アプローチ4: 治療域であるが、臨床最大耐量を評価することを目的としない単回又は反復投与(14日まで)探索試験	<p>暴露量から予測される初回用量は、体表面積換算で、より感受性の高い種におけるNOAELの1/50以下とすべきである。利用可能ならば、地域のガイダンスを参考とすべきである。</p> <p>両動物種において適切に特徴付けられた場合には、早期探索的臨床試験における最高用量は、非臨床所見の性質、重篤性及びモニタリングの可能性を考慮した標準的な安全性/リスク評価に基づき設定されなければならないが、一般的にはNOAELでのAUCを超えない暴露が得られる用量となるであろう^c。両種で毒性が見られない場合、臨床用量は、動物試験での最高用量におけるいずれかの種での低い方の暴露の1/10まで。</p> <p>1種においてのみ毒性が示されている場合、最高臨床用量は上記2つの方法で得られる値のうち、低い方を基準とすべきである。</p>	<p>毒性試験と同程度の用量を用いた安全性薬理コアバッテリー。</p>	<p>げっ歯類と非げっ歯類における標準的な2週間反復投与毒性試験。用量設定は、最高用量にて予想される臨床AUCの倍数の暴露を基にする。</p>	<p>Ames試験(又は適切なその他の試験)と染色体異常誘発能試験</p>

臨床:		非臨床:		
投与用量	初回及び最高用量	薬理学	一般毒性試験	遺伝毒性
アプローチ5: 単回または14 日を最長とした 非げっ歯類での 投与期間;治療 域であるが臨床 的な最大耐量の 評価を目的とし ない。	暴露量を考慮し、 初回用量は、体表 面積換算で、より 感受性の高い種 におけるNOAELの 1/50以下とすべ きである。利用可 能な地域のガイ ダンスを参考と すべきである。 ヒトにおける最 高暴露は、非げっ 歯類のNOAELでの AUC又はげっ歯類 でのNOAELでの AUCの1/2のい ずれか低い値を超 えるべきではない。	安全性薬理コア バッテリー。	げっ歯類を用い た標準的な2週 間反復投与毒性 試験(げっ歯類 が適切な種であ ることの理由が 必要)。 非げっ歯類(n= 3)を用いた最 短3日間で、少 なくとも予定臨 床試験期間の試 験。げっ歯類で のNOAELの暴露 での確認試験。	Ames試験(又は 適切なその他の 試験)と染色体異 常誘発能試験

349

- 350 a. 一般に、拡張型単回投与毒性試験では、試験2日目及び試験14日目に血液
351 学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査を実施する。げ
352 っ歯類の場合は、試験2日目に全群について10例/性/群、試験14日目には、
353 臨床試験投与量の設定根拠となる用量群について5例/性/群を用い、上
354 記の検査を実施する。
- 355 b. げっ歯類の場合は上記a. を参照。非げっ歯類の場合は、試験2日目に全群
356 について3例/性/群、試験14日目に最高用量群のみについて2例/性/群
357 を用い、上記の検査を実施する。
- 358 c. 臨床試験において有害事象が認められず、毒性試験での知見が臨床試験に
359 においてモニタリング可能であり、可逆的かつ軽度なものであると予想され
360 る場合には、上記のAUCを超える投与量への増量ができる場合もある。

361

362

8. 局所刺激性試験

363

364

局所刺激性は、一般毒性試験の一部として予定される臨床の投与経路により評価
365 することが望ましく、独立した試験での評価は推奨しない。

366

367

368

369

370

371

治療のための投与経路以外の経路（例えば、経口医薬品の絶対的バイオアベイラ
367 ビリティの測定のための単回静脈内投与）による限定的なヒトでの投与を可能と
368 するには、単一の動物種を用いた局所刺激性試験が適切であると考えられる。既
369 存の毒性試験パッケージにより、予定臨床投与経路以外の投与による全身暴露量
370 （AUC及び C_{max} ）が予測できるのであれば、局所刺激性試験における評価項目は、
371 一般状態ならびに注射部位の肉眼および顕微鏡による観察に限定してよい。

372

373

374

経口投与の毒性試験パッケージによって実施が支持される静脈内投与マイクロド
373 ーズ試験においては（第7節参照）、新規の媒体を使用する場合を除いて、局所
374 刺激性を評価する必要はない。

375

376

377

378

379

380

381

非経口医薬品では、多くの患者が暴露される（例えば、第3相試験）より前に、
376 誤って適用され得る部位の局所刺激性の評価を必要に応じて行うべきである。こ
377 のような試験の要件は、地域により異なっている。米国においては推奨されてい
378 ない。日本においては静脈内投与医薬品では推奨され、その他の非経口医薬品で
379 は個別の状況に応じて決められる。EUでは全ての非経口医薬品において推奨され
380 ている。

382

9. 遺伝毒性試験

383

早期探索的臨床試験に必要な遺伝毒性試験については第7節を参照すること。

384

385

386

387

388

389

390

391

臨床開発試験が単回投与に限られる場合に必要な遺伝毒性試験は、通常、遺伝子
384 突然変異に関する試験のみでよいと考えられる。臨床開発試験が反復投与の場合
385 には、ICH S2R（8）に記載されているオプション1とオプション2の2つの組み
386 合わせのいずれかが実施されるべきである。オプション2を選択する場合には、
387 反復投与の臨床試験の開始前に全ての試験が終了していなければならない。オプ
388 ション1を選択する場合には、オプション1で必要なインビトロ試験が、反復投
389 与の臨床試験を実施する前に終了していなければならない。オプション1で必要
390 なインビボ試験は、第2相試験前に終了していなければならない。

392

393

394

陽性結果が得られた場合は、それらの成績を評価した上で、必要であれば追加試
392 験を実施し（8）、臨床試験でのさらなる投与が適切であるかどうかを判断しな
393 ければならない。

395

396

10. がん原性試験

397

398

399

臨床適応を考慮してがん原性試験が推奨される場合は、それらは販売承認申請ま
397 までに終了すべきである。がん原性のリスクの懸念に関し明確な理由ある場合に限
398 り、臨床試験の実施前にかんがん原性試験成績を提出すべきである。

400 がん原性試験が必要となる条件に関しては、ICHガイドライン（9）を参照のこと。
401 がん原性試験が推奨される場合であっても、重篤な疾患の治療のために開発され
402 た医薬品については、成人患者／小児患者用を問わず、販売承認後にかん原性試
403 験の結論を出すことができる。

404

405 11. 生殖発生毒性試験

406 生殖発生毒性試験（10、11）は、対象となる被験者集団に対して適切に実施され
407 るべきである。

408 11.1 男性

409 男性は、雄受胎能試験の実施前に、第1相及び第2相試験に組み入れることができ
410 ますが、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
411 る（注2）。

412 雄受胎能試験は、大規模臨床試験あるいは長期投与臨床試験（例えば第3相試験）
413 の開始前には、完了しておくべきである（8、9）。

414 11.2 妊娠の可能性のない女性

415 妊娠する可能性のない女性（すなわち、永久的な避妊術を受けた者、閉経後の者）
416 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
417 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。閉
418 経とは、別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が12ヶ月以上にわたる場合と
419 定義される。

420 11.3 妊娠可能な女性

421 妊娠可能な女性の場合、利益と危険性についての情報が得られる前に、意図せず
422 に胚／胎児を暴露してしまうという強い懸念がある。妊娠可能な女性の臨床試験
423 への組み入れを可能とする生殖発生毒性試験の実施時期に関する推奨は、日米欧
424 でほぼ同様である。

425 臨床試験において妊娠可能な女性を組入れる場合、胚／胎児へのリスクを最小限
426 にすることが極めて重要である。この目的を達成するためにいくつかの進め方が
427 ある。第1の進め方は生殖発生毒性試験を実施して治験薬が本来有しているリス
428 クを理解し、暴露が起こり得る期間中に適切な予防策をとることである。第2の
429 進め方は治験期間中に妊娠を避けるように予防策をとることでリスクを制限する
430 ことである。

431 これらの予防策には妊娠テスト（HCGのβ-サブユニットに基づくものなど）を行
432 うこと、極めて有効な避妊法を使用すること、及び月経周期を確認した後にのみ
433 臨床試験へ組み入れることが含まれる。臨床試験期間中の妊娠テスト及び被験者
434 への教育を十分に行うことによって、治験薬の暴露期間中（試験期間を超えるこ
435 ともある）、所定の避妊法の遵守を確実なものとするべきである。これらの進め方
436 を支持するために、インフォームドコンセントは、生殖発生毒性に関連した知り
437 得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におけ
438 る毒性の可能性の総合的な評価などに基づくべきである。適切な生殖発生毒性の
439 情報が無い場合には、リスクの可能性を伝えるべきである。

440 3極とも、一定の状況下では非臨床発生毒性試験（例えば胚／胎児試験）を実施
441 せずに臨床試験に妊娠可能な女性を組み入れることができる。許容される状況の
442 一つは、短い臨床試験期間（例えば2週間）で、妊娠のリスクを徹底して制御で
443 きる場合である。他の状況として、女性に特に多い疾患で、妊娠可能な女性を含
444 めないと臨床試験の目標を達成が不可能であり、かつ妊娠のリスクを十分制御で
445 きる場合には、より長期かつ多くの妊娠可能な女性を組み入れた臨床試験が許容
446 できるであろう。非臨床の発生毒性試験なしで妊娠可能な女性を含む初期の臨床
447 試験を実施するために追加で考慮すべき事項として、治験薬の作用機序の知見、
448 薬剤のタイプ（例えば抗体）、半減期、及び適切な動物モデルで発生毒性試験を
449 実施することが困難な場合が含まれる。

450 一般的に、2種の動物において適切な予備的発生毒性試験データが得られており
451 （注3）、適切な避妊法を行っている場合（注4）は、最終的な発生毒性試験が
452 完了する前であっても、妊娠可能な女性（最大150人）を比較的短期間（最長3ヶ
453 月）の治験に組み入れることができる。これはこの程度の人数と期間の管理され
454 た臨床試験においては妊娠率が非常に低いこと（注5）、及び臨床試験に妊娠可
455 能な女性を組み入れる際に懸念される発生毒性所見のほとんどが、適切にデザイ
456 ンされた予備的な試験において検出可能であるということに基づいている。臨床
457 試験における妊娠可能な女性の数と試験期間は妊娠率を変化させる集団の特性
458 （例えば、年齢や疾患）によって影響される。

459 米国では、妊娠可能な女性に有効性の高い避妊を行っていれば、胚／胎児発生へ
460 の影響の評価は、第3相試験の前までに実施すればよい。EU及び日本では、前述
461 の状況を除いては、妊娠可能な女性に投与される前に最終的な胚／胎児発生毒性
462 試験を完了しておくべきである。

463 3極とも、雌の受胎能に関する非臨床試験は、第3相試験で妊娠可能な女性を含
464 める前に完了しておくべきである。

465 3極とも、出生前及び出生後の発生への影響の評価は、販売承認申請時に提出す
466 べきである。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。

467 有効性の高い受胎調節（注4）を行っていない妊娠可能な女性や妊娠の有無が明
468 らかでない女性を臨床試験に組み入れる全ての臨床試験においては、事前に、全
469 ての雌生殖発生毒性試験（10）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（8）を完
470 了しておくべきである。

471 11.4 妊婦

472 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（10、11）
473 と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（8）を実施しておくべきである。さらに、
474 先に実施されたヒト暴露試験における安全性データを評価しておかなければなら
475 ない。

476

477 12. その他の毒性試験

478 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
479 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（例えばバイオマー
480 カーの特定や毒性機序の理解のため）が必要となることがある。

482 13. 小児における臨床試験

483 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
484 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
485 きである。成人データの妥当性及び範囲は個別の状況に応じて決定される。広範
486 囲にわたる成人データが小児に投与する前に必要ない場合もあろう（例えば小児
487 特異的な適応疾患）。

488 小児での臨床試験の開始前には、成熟動物を用いた適切な期間の反復投与毒性試
489 験、安全性薬理コアバッテリー試験、標準的な組み合わせの遺伝毒性試験の成績
490 を入手しておくべきである。臨床試験に組み入れる小児患者集団の年齢と性別に
491 対応した生殖毒性試験も、直接的な毒性あるいは成長へのリスクについての情報
492 を得るために重要である（例えば、受胎能試験及び出生前及び出生後の発生への
493 影響の評価）。胚／胎児発生毒性試験は男児あるいは思春期前の女児での臨床試
494 験を実施するために必須ではない。

495 既存の動物データ及びヒトの安全性データが小児の臨床試験を実施するのに十分
496 でないと判断された場合にのみ、幼若動物による試験の妥当性を考慮すべきであ
497 る。通常、幼若動物での毒性試験はげっ歯類1種で十分であると考えられるが、
498 正当性を示せるのであれば、非げっ歯類を用いた試験が適切な場合がある。特定
499 の臨床試験を実施するために幼若動物での毒性試験が重要と考えられた場合は、
500 その小児の臨床試験を開始する前に成績を入手しておくべきである。

501 小児集団での短期間の薬物動態試験（例えば、1から3回投与）を実施するため
502 には、通常、幼若動物による毒性試験は重要でないと考えられる。

503 医薬品の適応、小児集団の年齢、成熟動物及びヒトへの暴露より得られた安全性
504 データに基づいて、有効性及び安全性評価のための短期間の反復投与による臨床
505 試験の開始前に幼若動物による試験が妥当かどうかを考慮すべきである。

506 幼若動物による毒性試験の実施時期に関しては、臨床試験の期間に対する被験者
507 の年齢が考慮すべき最も重要な事項の一つである。

508 いかなる場合でも、幼若動物を用いた毒性試験が必要な場合には、それらは長期
509 間の小児の臨床試験を開始する前に終了している必要がある。

510 小児が主たる対象患者群であり、実施済みの毒性試験では標的臓器の発育に関す
511 る評価が十分でない場合、非げっ歯類の長期幼若動物毒性試験が有用な場合があ
512 るかもしれない。この場合、懸念される発育期間をカバーできる適切な種と週齢
513 の幼若動物から試験を開始することが適切である。通常、慢性毒性試験と幼若動
514 物における毒性試験の目的を併せ持った非げっ歯類の慢性毒性試験（例えばイヌ
515 の全ての発育期間をカバーする12ヶ月投与試験）が適切かもしれない。

516 がん原性試験の必要性は長期間の小児の臨床試験を開始する前に判断しなければ
517 ならない。しかし、懸念すべき重大な事由（例えば複数の試験で遺伝毒性が明ら
518 かな場合や、作用機序や一般毒性試験の所見を考慮して発がん性のリスクの懸念
519 があると判断された場合）がない限り、がん原性試験は小児の臨床試験を実施す
520 るためには必要ない。

522 14. 免疫毒性

523 ICH S8ガイドラインに示すように (12) 全ての新規の医薬品について、通常の毒
524 性試験により、また、この試験で得られた免疫関連変化を含む情報についての重
525 要性に関する評価に基づいて必要と判断された場合には、追加的に実施される免
526 疫毒性試験により免疫毒性を引き起こす可能性について評価しなければならない
527 い。追加の免疫毒性試験が必要と認められた場合、これらの試験は大規模な臨床
528 試験（例えば第3相試験）の投与前に完了しておくべきである。

529

530 15. 光毒性

531 ヒトへの暴露と関連する光安全性試験の妥当性および試験実施のタイミングは、
532 以下の項目を考慮して決定すべきである。1) 化合物分子の光化学的性質（光吸
533 収性と光安定性）、2) 化学的に関連する化合物の光毒性に関する情報、3) 組
534 織分布、4) 光毒性を示唆する臨床または非臨床所見。

535 光毒性の可能性に関する初期評価は、薬物の光反応性に関わる物理／化学的特徴、
536 スペクトル吸光性の特徴、及び薬理学的分類と構造活性相関に基づいて行なうべ
537 きである。評価の結果、潜在的な光毒性のリスクが示唆された場合には、それ以
538 後の臨床試験において保護対策をとることが適切であろう。

539 次に、ヒトのリスクに対して更なる情報を提供するために、非臨床での皮膚や眼
540 における薬物分布の検討を実施すべきである。光毒性試験は、それが適切である
541 と考えられる場合は、大規模臨床試験（第3相試験）の開始前には実施すべきで
542 ある。

543 また、開発早期に眼／皮膚への分布を評価することや臨床での保護対策をとるこ
544 との必要性を回避するために、非臨床又は臨床試験において光毒性を直接評価す
545 ることもあり得る。

546 一般的に、げっ歯類の光がん原性試験は医薬品開発の裏付けとして有用ではない
547 と考えられており、推奨されない。患者における光がん原性のリスクを適切に管
548 理できるのであれば、特別な試験は推奨されず、インフォームド・コンセント又
549 は添付文書（治験薬概要書）などに警告として記載する。試験することが妥当で
550 あると考えるのであれば、げっ歯類以外の試験方法により光がん原性を評価する
551 ことを考慮すべきであり、販売される前に完了しておくべきである。

552

553 16. 薬物乱用に関する非臨床試験

554 薬物の乱用性の評価は治療適応によらず、脳内に分布し、中枢神経系に対し活性
555 を生じる薬物について検討されるべきである。非臨床試験は、乱用の可能性の臨
556 床評価デザイン、規制当局による薬物分類とリスト作成、添付文書作成に役立つ
557 ものでなければならない。

558 薬物の開発初期段階に得られる非臨床データは、乱用の可能性の初期指標を同定
559 する際に有用となり得るものである。これらの初期指標は通常ヒトに最初に投与
560 する前までに入手可能であり、作用持続時間を明らかにするための薬物動態／薬
561 力学的プロフィール、既知の乱用薬物との化学構造の類似性、受容体結合プロフ

562 イール、インビボ非臨床試験での行動薬理的所見／症状が含まれる。これらの
563 初期指標から乱用の可能性が認められない場合には、乱用性に関する非臨床評価
564 モデルを用いたそれ以上の試験は不要であろう。もし活性本体に乱用性があるこ
565 とを示唆する所見が得られた場合や、活性本体が中枢神経系に対する新規の作用
566 機序を持つ場合には、大規模な臨床試験（例えば第3相試験）の実施のために、
567 さらに非臨床試験が推奨される。

568 げっ歯類での薬物の代謝物プロフィール、薬物活性の標的、薬物の毒性がヒトと
569 一致している場合には、乱用性に関する非臨床評価はげっ歯類を用いて行うべき
570 である。霊長類が使用されるケースは、霊長類がヒトでの乱用性を予測し得ると
571 考える明確な根拠があり、しかも、げっ歯類のモデルは不適切である場合に限る
572 べきである。乱用性を評価するために、薬物弁別試験、薬物自己投与試験、依存
573 性／退薬症候に関する試験の3つの試験がよく実施される。薬物弁別試験と薬物
574 自己投与試験は独立した試験として実施すべきである。依存性／退薬症候の評価
575 は、反復投与毒性試験における回復群のデザインの中に組み入れることができる。
576 これらの非臨床乱用性試験における投与量は、予測される臨床最高血中濃度の数
577 倍相当量までを設定するのが妥当である。乱用性評価のための試験を計画する際
578 に役立つ、非臨床試験の実施に関する各地域のガイダンス文書があるので参照さ
579 れたい。

580

581 17. 固定比率配合剤のための非臨床試験

582 本節ではパック製剤（訳注：組み合わせて使用することが意図される医薬品）あ
583 るいは単一の配合剤（訳注：複数の有効成分が単一の医薬品中に組み合わされ
584 て存在する医薬品）について述べる。他の医薬品を補助的にあるいは併用投与す
585 る場合は対象としておらず、それらについては、通常、非臨床試験は求められて
586 いない。本ガイドラインが対象としている配合剤の組み合わせは以下のように分
587 けられる：（1）後期開発ステージにある被験薬（第3相あるいはより大規模な
588 臨床経験を有する後期ステージにある化合物と定義される）の2つ以上の組み合
589 わせ、（2）後期開発ステージにある1つ以上の被験薬と早期ステージにある1
590 つ以上の被験薬（第2相までの、限られた臨床経験しかない化合物と定義される）
591 との組み合わせ、あるいは（3）2つ以上の早期ステージにある被験薬の組み合
592 わせ。状況に応じて、臨床試験の実施を認めるための動物での配合剤の試験が必
593 要となる。

594 配合剤の特徴を明らかにするために推奨される非臨床試験は、個々の被験薬の毒
595 性学的及び薬物動態学的プロフィール、用法・用量あるいは適応、および対象と
596 する患者集団に依存する。一般的には、実施することが適当であるとされた試験
597 の実施時期は、表1に示された類似試験の実施時期に従うことになる。

598 臨床での十分な併用投与の経験がある後期ステージの2つの被験薬による配合剤
599 のほとんどについては、薬物動態学的相互作用、毒性学的相互作用あるいは安全
600 域が狭いといった懸念する理由がない限り、固定比率配合での非臨床試験は必要
601 ない。後期ステージにある2つの被験薬を含む配合剤で、臨床での併用投与の経
602 験が十分ではないが、得られているデータに基づく懸念がない場合は、通常、小
603 規模かつ短期間の臨床試験の実施を支持するための配合剤の非臨床試験は必要
604 ないが、大規模な臨床試験あるいは長期間の臨床試験前には実施が推奨される。

605 早期ステージの被験薬と後期ステージの被験薬を含む配合剤、あるいは早期ステ
606 ージの被験薬を2つ以上含む配合剤については、動物を用いた配合剤の反復投与
607 毒性試験が必要で、その時期は新有効成分の臨床試験を実施するための時期と同
608 様である（表1）。既に個々の化合物について非臨床試験が実施されているなら
609 ば、最長でも90日までの、臨床試験期間に相当する期間の配合剤の毒性試験が推
610 奨される。販売には、個々の成分についての完全な非臨床試験データがある場合、
611 最長90日の配合剤の毒性試験を実施することが一般的に適切である。予定されて
612 いる臨床使用期間によっては、90日より短い配合剤の毒性試験で販売承認は支
613 持される。

614 配合剤の非臨床試験は通常動物種1種について実施されていけばよい。

615 別の進め方として、通常実施される非臨床毒性試験項目の全てを、配合剤のみを
616 用いて実施することも適切である。

617 遺伝毒性、安全性薬理、がん原性について、個々の成分を用いた試験が現在の標
618 準的な試験方法で実施されている場合には、配合剤を用いた試験の実施は必要ない。
619 患者集団に妊娠可能な女性が含まれており、個々の成分を用いた試験において胚・胎
620 児発生へのリスクが示されている場合には、ヒトの発生に対する危険の可能性が
621 すでに同定されていると考えられるので、配合剤を用いた試験は推奨され
622 ない。非臨床の胚/胎児発生毒性試験においていずれの成分についてもヒトの
623 発生へのリスクがないことが示されている場合には、個々の成分の特徴から考
624 えて、配合剤とすることによりヒトに対する有害影響が生じ得るという懸念がない
625 限り、配合剤を用いた胚・胎児発生への影響を評価する必要はない。個々の成分
626 について胚・胎児毒性試験で評価がなされている場合、配合剤を用いた胚・胎児
627 発生毒性試験が推奨されるのであれば、販売承認申請までに実施しなければならない。
628

629

630 18. ハーモナイゼーションの進展に向けて

631 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
632 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
633 インで述べられている。しかしながら、いくつかの領域で相違点が残されている。
634 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
635 に改善するための作業を続ける次第である。

636

637 19. 後注

638 注1：一般毒性試験の投与量の限界量は、臨床における暴露量に対して十分な安
639 全域があり、臨床用量が1 g/日を超えない場合には、げっ歯類では2000 mg/kg/
640 日、非げっ歯類では1000 mg/kg/日が適切であると考えられる。また、一般的に、
641 臨床における暴露量に対して50倍の暴露量をもたらす投与量は、いかなる動物種
642 を用いた一般毒性試験においても、限界量として認められると考えられる。

643 これらの限界量は、臨床における安全性を理解する上で、価値を持たないような
644 投与量を動物に用いることを防止するために追記された。さらに、この限界量は、

645 すでに投与量及び暴露量の限度を明示している急性毒性試験、生殖発生毒性試験
646 及びがん原性試験での推奨との一貫性をもたらすために追記された（10及び13）。

647 注2：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を臨床試験
648 に組み入れる前に行われてきた。げっ歯類における2週間の反復投与毒性試験に
649 おける注意深い組織病理学的検査による雄受胎能の評価は、受胎能試験よりも、
650 雄生殖器への影響を感度良く検出できることが示された（11, 14）。この評価を
651 行うのであれば、日本においても、始めて臨床試験の前に雄受胎能試験を行うこ
652 とは、もはや推奨されない。

653 注3：この目的に役立つ予備的な胚／胎児発生毒性試験とは、胎児の外形、内臓
654 及び骨格観察を含み、1群あたり最低でも6例の母動物に器官形成期を通じて十
655 十分な用量段階で投与された試験である。この非臨床試験はGLP条件下で実施される
656 べきであり、もし逸脱があれば、それについて論じられなければならない。

657 注4：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
658 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、
659 注射剤、経口（合剤）避妊薬、適切な子宮内避妊用具、性的禁欲、男性パートナ
660 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、
661 評価中の治験薬に関する情報、および治験薬の避妊薬への影響に関する情報を述
662 べるべきである。

663 注5：妊娠する意思を最初から持っている女性の妊娠率は月経1周期あたり約
664 17%である。妊娠可能な女性で行われた第3相試験から見積もられた妊娠率は月
665 経1周期あたり0.1%未満であった。これらの試験の間、被験者には妊娠を避ける
666 よう勧めるとともに、妊娠を予防するための方策が施された。第2相試験初期の
667 調査では、妊娠率は第3相試験よりも低いことが示唆されたが、試験に組み入れ
668 られた女性の数に限りがあったため、どの程度低下したのかは推測できなかった。

669

670 20. 参考文献

- 671 1. 平成12年2月22日医薬審第326号「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床に
672 おける安全性評価」（ICH S6）」
- 673 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）
- 674 3. 平成13年6月21日医薬審第902号「安全性薬理試験ガイドライン」（ICH S7A）
- 675 4. ICH S7B 「The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular
676 Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals」
- 677 5. 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
678 的暴露の評価）に関するガイダンス」（ICH S3A）
- 679 6. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of
680 Animals in Research, (May 2007) "Challenging Requirements for Acute
681 Toxicity Studies: Workshop Report"
- 682 7. Robinson, S. et al., A European pharmaceutical company initiative
683 challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in
684 pharmaceutical drug development, Regul. Toxicol. Pharmacol. (2008).

-
- 685 8. ICH S2(R1)「医薬品の遺伝毒性試験および解釈に関するガイダンス（案）」
- 686 9. 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）
- 687
- 688 10. 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）
- 689
- 690 11. 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）
- 691
- 692 12. 平成18年4月14日薬食審査発第0418001号「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」（ICH S8）
- 693
- 694 13. 平成10年7月9日薬審第551号「医薬品のがん原性試験のための用量設定」補遺（ICH S1C（R））
- 695
- 696 14. Sakai T, Takahashi M, Mitsumori K, Yasuhara K, Kawashima K, Mayahara H, Ohno Y; Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated dose toxicity studies in rats. Overview of the studies. J. Toxicol. Sci. 25, 1-21 (2000)
- 697
- 698
- 699
- 700