

事務連絡
令和7年3月25日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

初回治験届時に留意すべき非臨床安全性関連事項について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、総合機構審査センター毒性領域では、近年の初回治験届の確認時に頻出した非臨床安全性関連の照会内容を調査し、別添のとおり初回治験届出時に留意すべき事項をまとめましたので、お知らせいたします。

なお、**Early Consideration** とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

一般社団法人欧州製薬団体連合会

(別添)

初回治験届時に留意すべき非臨床安全性関連事項について
(Early Consideration)

令和7年3月25日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

初回治験届が PMDA 宛に提出された際、毒性担当者は主に非臨床試験データに基づいた治験参加者の安全性確保等における課題を確認している。本文書では、近年の初回治験届の確認時に頻出した照会内容を整理し、非臨床安全性に係る情報提供、妊娠の回避、授乳婦の組入れ規定等に関する基本的な考え方を示した。また、付録として同意説明文書等における具体的な記載例を示すので、初回治験届資料作成時の参考とされたい。なお、治験開始のための非臨床安全性試験の充足性及び治験参加者の十分な安全性確保等に懸念がある場合は、円滑な 30 日調査進行のため、初回治験届に先立って対面助言を活用することを勧める。

1. 治験薬の安全性上の懸念に係る情報の扱いについて

非臨床試験で得られた情報については、適切な治験実施のため、治験に参加する医師及び治験参加者等に十分に情報提供を行う必要がある。そのため、非臨床安全性試験で認められた毒性所見や治験薬の薬理作用、クラスエフェクト等から予測される安全性上の懸念のうち、臨床用量と無毒性量を比較した際の安全域及び毒性所見の発現機序等を考慮し、ヒトで発現する可能性を否定できないものについては同意説明文書で治験参加者に対してわかりやすく情報提供を行う必要がある。特に臨床でモニタリングが困難な所見や非臨床安全性試験で回復性が認められていない所見については、ヒトへの外挿性が明確ではない場合でも情報提供を行う等、慎重に取り扱う必要がある。

なお、非臨床安全性試験で認められた毒性所見のうち、既に臨床で特定されている副作用に関連するものについては重複して情報提供する必要はない。ただし、非臨床安全性試験では臨床で特定されている副作用と比較してより重篤な毒性所見が検出されている場合があれば、そのような毒性所見については情報提供を行うことが望ましい。また、臨床試験で使用する治験薬に含まれる添加剤等に係る安全性リスクに関しても適切に情報提供を行う必要がある。

また、バイオテクノロジー応用医薬品等で、実験動物において抗薬物抗体が生成される等の原因により、臨床試験の実施に十分な期間の非臨床安全性試験が実施されていない場合や、治験薬の特異性に伴い（外来抗原を標的にしている場合やヒトにしか反応しない等）、

ガイドラインに沿った十分な非臨床安全性試験が実施されていない場合については、その旨を適切に治験参加者に情報提供を行う必要がある。

2. 光毒性評価について

治験薬概要書等で光毒性ポテンシャルの有無に関する考察が欠落している例が見受けられる。「医薬品の光安全性評価ガイドラインについて」（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発 0521 第 1 号）等を参考に光毒性ポテンシャルの初期評価の情報を記載する必要がある。なお、治験薬の光毒性ポテンシャルが否定できない場合には、治験参加者に対して、適切な光防護策を講じるか、追加の光毒性評価を行い、光毒性の懸念を否定する必要がある。海外で臨床使用が先行している場合は既に得られている臨床試験成績等を活用し、光毒性の有無を考察することも可能である。なお、臨床試験成績等を活用する場合はどの程度の規模の臨床使用経験（治験参加者数や曝露期間）があるのか、外来・入院の区別や、治験薬投与時の光防護策の有無を考慮すること。光防護策の具体例については被験薬の光毒性ポテンシャルの強弱によって適宜変更すること。

3. 妊娠の回避等について

治験薬を用いた生殖発生毒性試験において胚・胎児毒性が認められている場合や、治験計画の届出時点で適切な生殖発生毒性試験が実施されていない等、治験薬投与中に妊娠した場合のリスクの懸念が払拭できない場合には、妊娠する可能性のある治験参加者あるいは妊娠する可能性のあるパートナーを有する治験参加者に対しては、治験実施計画書中で適切な避妊法を具体的に規定する必要がある。また、避妊期間の設定に関しては「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号）を参考に、治験薬の遺伝毒性の有無、生殖発生毒性リスクの有無、薬物動態パラメータ等を踏まえて、適切な期間を具体的に設定する必要がある。

治験で規定する避妊方法及び避妊期間の選択にあたっては主に以下の点に注意を払うこと。

- ・ リスクの程度や治験薬の特性（CYP 誘導の著しい治験薬を用いる場合は、経口避妊薬の使用を避ける等）に応じて用いる避妊法の数や組み合わせについて検討すること。
- ・ 避妊手法の一つとして厳格な禁欲（性交渉を一切行わないこと）は選択しうるが、治験参加者に適切な説明を行うこと。
- ・ コンドーム単独での使用は「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 日付け薬食審査発 0219 第 4 号）に示された、「単独又は組合せにより一貫して正しく使用された時、失敗する確率が年 1%未満の方法」に該当しないこと。
- ・ 治験薬の特性を考慮し、男性治験参加者に厳格な避妊を規定すべき場合には、治験薬を

投与される男性治験参加者における避妊を規定するのみならず、男性治験参加者の女性パートナーに対する避妊規定の設定も考慮すべき場合があること。

- ・ 避妊が必要な場合には、治験薬の投与中に加え、治験薬投与終了後についても、どの程度の期間避妊を継続する必要があるのかを具体的に規定する必要があること。

用いるべき避妊法（本邦における承認・認証の有無も含む）及び避妊期間について、同意説明文書においては可能な限り具体的に情報提供することが望ましい。付録にいくつかの記載パターンを例示するが、これに限るものではなく、治験参加者の特性（健康成人又は患者）や治験薬のリスクに応じて適切な記載内容とされたい。

治験期間中（治験薬の特性により、治験薬投与後一定期間も含む場合あり）に治験参加者あるいは治験参加者のパートナーの妊娠が判明した場合は、妊娠の転帰についてフォローアップを行うべき場合があると考えられるので、必要に応じその点を規定する必要がある。

4. 授乳婦の組入れについて

授乳中の女性に対しては、治験薬の特性や乳汁中への分泌の有無等の情報を勘案し、治験への組入れの可否を判断することとなるが、授乳婦を除外基準に設定した場合においては、授乳婦が授乳を中断した場合における治験への組入れの可否についても規定すること。またその場合、治験薬投与終了後、授乳再開が可能な時期についても規定すること。なお、これらの規定に関しては同意説明文書においてもわかりやすく情報提供を行うこと。

以上

【付録】

本文書において記載した初回治験届に関する注意点の具体的な記載事例を以下に示すので、初回治験届出時の資料作成の参考とされたい。

1. 治験薬の安全性上の懸念に係る情報の扱いについて

(1) 非臨床試験成績や薬理作用等から予測される毒性情報

<同意説明文書の記載例>

- ・ 本薬を投与したカニクイザルにおいて、心筋の壊死が認められています。この所見は臨床試験で投与する用量の約●倍よりも高い用量を投与した際に認められました。
- ・ 本薬を投与した妊娠ラットにおいて、お腹の中にいた胎児の死亡及び催奇形性（本薬がお腹の中にいる胎児に奇形を引き起こすこと）が認められています。
- ・ 本薬は遺伝毒性（細胞内にある次世代への遺伝情報を伝える物質に対する毒性）及び発がん性を有する可能性があります。
- ・ 本薬が有する放射能により、遺伝毒性、がん原性、生殖細胞（精子や卵子を作るものとなる細胞）への影響等が生じる可能性があります。
- ・ 本薬が本来意図しない遺伝子の発現を抑制することで、これまでに得られているデータからは予期しない有害事象が生じる可能性があります。

(2) ガイドラインに沿った十分な毒性試験が実施されていない場合

<同意説明文書の記載例>

- ・ 本薬の動物を用いた反復投与試験は●週間までしか実施されておらず、より長期の試験は実施されていません。
- ・ 本薬では、安全性評価を行う適切な動物が存在しないことから、国際的に合意された医薬品の安全性評価ガイドラインに沿った十分な毒性評価は実施されていません。

2. 光毒性評価について

<治験薬概要書の記載例>

- ・ 本薬は 290 から 700nm の波長の範囲内において $1000\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ を超えるモル吸光係数を示さず、光毒性ポテンシャルを有さないと考える。
- ・ 本薬は光毒性を有する可能性が否定できないため、治験参加者に対して強い光を浴びないように指導を行うこと。なお、やむを得ず外出する際には、皮膚の露出を最小限にし、日焼け止めの使用、サングラスの着用等の光防護策を講じるよう治験参加者に指導すること。

3. 妊娠の回避等について

(1) 妊孕性を有する者における避妊法

<同意説明文書の記載例>

本邦で承認・認証されている手法のみを記載する場合

治験期間中及び治験薬投与終了後 4 週間は以下の避妊法を正しく用いてください。

男性治験参加者：禁欲（性交渉を一切行わないこと）、コンドーム

女性治験参加者：禁欲（性交渉を一切行わないこと）、経口ホルモン避妊薬（黄体ホルモン及び卵胞ホルモンの配合剤）、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム

国際共同治験等の場合で、海外で用いられている避妊法も含めて記載し、本邦での承認・認証の有無がわかる記載を行う場合

治験期間中及び治験薬投与終了後 4 週間は以下の避妊法を正しく用いてください。

男性治験参加者：禁欲、コンドーム、殺精子剤付きコンドーム*

女性治験参加者：禁欲、経口ホルモン避妊薬（黄体ホルモン及び卵胞ホルモンの配合剤）、女性用コンドーム*、子宮頸管キャップ*、ペッサリー*、避妊スポンジ*、殺精子剤*、子宮内避妊器具、子宮内ホルモン放出システム

（*印は本邦での承認・認証なし）

具体的な手法については治験実施計画書中に規定し、同意説明文書では治験担当医師等から説明する場合

治験期間中及び治験薬投与終了後 4 週間は避妊の必要があります。具体的な避妊法については治験の担当医師にご相談ください。

(2) 妊孕性を有する者における避妊期間

<同意説明文書の記載例>

男性治験参加者は本薬の投与終了後 3 カ月まで、女性治験参加者は本薬の投与終了後 6 カ月まで避妊を継続する必要があります。

(3) 妊孕性のない治験参加者

<同意説明文書の記載例>

男性治験参加者：精管切除術後、精液中に精子が認められない方。

女性治験参加者：子宮摘出術、両側卵巣摘出術、両側卵管結紮術、両側卵管切除術を受

けているか、12 カ月間無月経（抗悪性腫瘍剤の治療等による医学的理由によるものを除く）であり、血中ホルモンの値を踏まえて閉経状態と判断される方。

(4) 妊娠が確認された場合の対応

<同意説明文書の記載例>

男性治験参加者：

あなたのパートナーの妊娠が判明した場合には速やかに担当医師に連絡してください。妊娠の結果や、生まれてくる赤ちゃんについての追跡調査へのご協力を依頼いたします。

女性治験参加者：

あなたの妊娠が疑われる場合や妊娠が判明した場合は、速やかに担当医師に連絡してください。妊娠の結果や、生まれてくる赤ちゃんについての追跡調査へのご協力を依頼いたします。

4. 授乳婦の組入れについて

<同意説明文書の記載例>

- ・ 授乳中の方はこの治験に参加できません（授乳を中断しても治験には参加できません）。
- ・ 授乳中の方はこの治験に参加できませんが、授乳を中断すれば治験には参加可能です。なお、治験薬の投与終了後4週間以降に授乳の再開が可能です。

以上