

薬食審査発0219第4号

平成22年2月19日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



「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

医薬品の製造販売承認申請に際して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、その実施時期等については、平成10年11月13日医薬審第1019号医薬安全局審査管理課長通知「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。）により取り扱っているところですが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）における合意に基づき、本ガイドラインを別添のとおり改正しましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

なお、今般の改正に伴い、本ガイドラインの名称が「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」に改められましたことを申し添えます。

記

1. 背景

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、その合意に基づき、本ガイドラインが改正された。

2. 改正の要点

動物実験の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、各非臨床試験に関する見直しを行うとともに、新たに、一般毒性試験のための高用量の選択、早期探索的臨床試験のための非臨床試験、免疫毒性、光安全性試験、薬物乱用に関する非臨床試験及び配合剤のための非臨床試験等の考え方についての指針を示した。

### 3. 本ガイドラインの実施時期

平成 23 年 1 月 1 日以降に申請される医薬品に添付される非臨床安全性試験に関する資料は、今回の改正をふまえたものであること。ただし、平成 22 年 3 月 31 日までに実施され、または開始されている試験については、当分の間、原則として本ガイドラインに基づいた試験に代えてよい。なお、適用期日以前にも今回の改正に基づいて実施された試験による資料を医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき非臨床試験に関する資料とすることは差し支えない。

以上

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

ICH Consensus Guideline

目次

1.	緒言	3
1.1	ガイダンスの目的	3
1.2	背景	3
1.3	ガイダンスの適用範囲	3
1.4	一般原則	4
1.5	一般毒性試験のための高用量選択	4
2.	薬理試験	7
3.	トキシコキネティクス及び薬物動態試験	7
4.	急性毒性試験	7
5.	反復投与毒性試験	8
5.1	臨床開発	8
5.2	製造販売承認	9
6.	ヒト初回臨床投与量の算出	10
7.	早期探索的臨床試験	10
7.1	マイクロドーズ臨床試験	11
7.2	準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験	11
7.3	反復投与臨床試験	12
8.	局所刺激性試験	19
9.	遺伝毒性試験	19
10.	がん原性試験	19
11.	生殖発生毒性試験	20
11.1	男性	20
11.2	妊娠の可能性のない女性	20
11.3	妊娠可能な女性	20
11.4	妊婦	21
12.	小児における臨床試験	22
13.	免疫毒性	23

14.	光安全性試験.....	23
15.	薬物乱用に関する非臨床試験.....	23
16.	その他の毒性試験.....	24
17.	配合剤のための非臨床試験.....	24
18.	ハーモナイゼーションの進展に向けて.....	26
19.	後注.....	26
20.	参考文献.....	27

### 略語一覧

AUC	Area Under the Curve 曲線下面積
Cmax	Maximum Plasma Concentration 最高血漿中濃度
EU	European Union 欧州連合
GLP	Good Laboratory Practices 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCG	Human Chorionic Gonadotropin ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HIV	Human Immunodeficiency Virus ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 日米EU医薬品規制調和国際会議
i.v.	Intravenous 静脈内
MFD	Maximum Feasible Dose 投与可能な最大用量
MTD	Maximum Tolerated Dose 最大耐量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level 無毒性量
PET	Positron Emission Tomography ポジトロン断層撮影
PK	Pharmacokinetics 薬物動態
PD	Pharmacodynamics 薬力学
SAR	Structure-Activity Relationship 構造活性相関
siRNA	Small Interfering RNA 短（小分子）干渉RNA
WOCBP	Women of Childbearing Potential 妊娠可能な女性

# 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

## 1. 緒言

### 1.1 ガイダンスの目的

本文書の目的は、ヒト臨床試験の範囲と期間に応じて、また、製造販売承認を得るために推奨される医薬品の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ダンス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と期待される。

このガイダンスは、臨床試験の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であろう。本ガイダンスでは論じていないが、安全性評価のための新しいインビトロ代替法の利用について考慮すべきである。これらの代替法は、バリデーションが完了し、全てのICH規制当局によって認められれば、現在の標準試験法の代わりに利用可能である。

本ガイダンスによって、医薬品の安全で倫理にかなった開発が促進され、新医薬品を一層早く利用できるようになるであろう。

### 1.2 背景

この改訂ガイダンスにおける提言は、欧州連合（EU）、日本、そして米国において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。本ガイダンスは、臨床試験の実施及び製造販売承認を行うために必要な非臨床安全性試験の種類と期間、そして実施時期についての合意事項を示すものである。

### 1.3 ガイダンスの適用範囲

医薬品の製造販売承認のための非臨床安全性評価には、通常、薬理試験、一般毒性試験、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、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、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は、個々の事例に応じて実施すべきである。本ガイダンスでは非臨床安全性試験の必要性や実施される臨床試験との関係が示されている。

本文書は、医薬品開発において通常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指針としてみなされるべきである。非臨床安全性試験及び臨床試験の計画やデザインは、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ための、適切な非臨床安全性試験はICH S6 (1) に沿って決定されるべきである。バイオテクノロジー応用医薬品については、本ガイダンスは、臨床開発に関連する非臨床試験の実施時期に関してのみの指針となる。

開発中の医薬品が、現在治療法のない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感染症及び先天的酵素欠損症）を適応とする場合、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開発が行われることが必要である。これらの事例や革新的な治療法（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、延期、省略、又は追加もあり得る。特定の医薬品領域のためのICHガイダンスがある場合には、それらを参考にすべきである。

#### 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有効性及び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主たる目的は、標的臓器、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治験を行う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ーするためのパラメータを明らかにするために用いられる。臨床開発の開始時までに行なわれる非臨床安全性試験は、通常限られたものであるが、臨床試験の条件下で現れる可能性のある有害作用を十分に明らかにする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、最初は比較的低い全身暴露量で少数の被験者を対象として行われる。引き続き実施される臨床試験では、通常、投与期間が延長され、対象患者数も増加する。臨床試験の拡大は、先行する臨床試験で十分な安全性が実証されていることに加えて、臨床開発の進行と並行して実施さ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。

臨床又は非臨床試験でみ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がある。臨床的意義を包括的に捉えた上で、これらの有害所見を評価し、追加の非臨床試験ないし臨床試験の必要性やデザインを決定すべきである。

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。本文書で使用する用語は、主にICH E8で定義されている (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ていることから、本文書では、場合によっては、非臨床試験と関連付ける臨床試験を（訳注：臨床各相ではなく）臨床試験の期間、対象被験者の数、また、被験者の特性によっても区別している。

#### 1.5 一般毒性試験のための高用量選択

一般的に、毒性試験においては、最大耐量 (MTD) までの用量を用いることにより、臨床的に意味のある影響として、どのような作用が生ずる可能性があるかを十分に明らかにすることができる。全ての毒性試験でMTDを求める必要はない。また、MTDと同等に適切な限界量としては、十分に高倍数の全身暴露量が得られ

る用量、暴露の飽和が起こる用量、又は投与可能な最大用量（MFD）がある。これらの限界量（詳細は下記及び図1を参照）を設けることで、臨床での安全性予測に有用でない（高）用量を動物に投与することを避けることができる。生殖発生毒性試験やがん原性試験のデザインにおいては、すでに限界量や限界暴露量が推奨されており、この考えと一致するものである（3、4）。

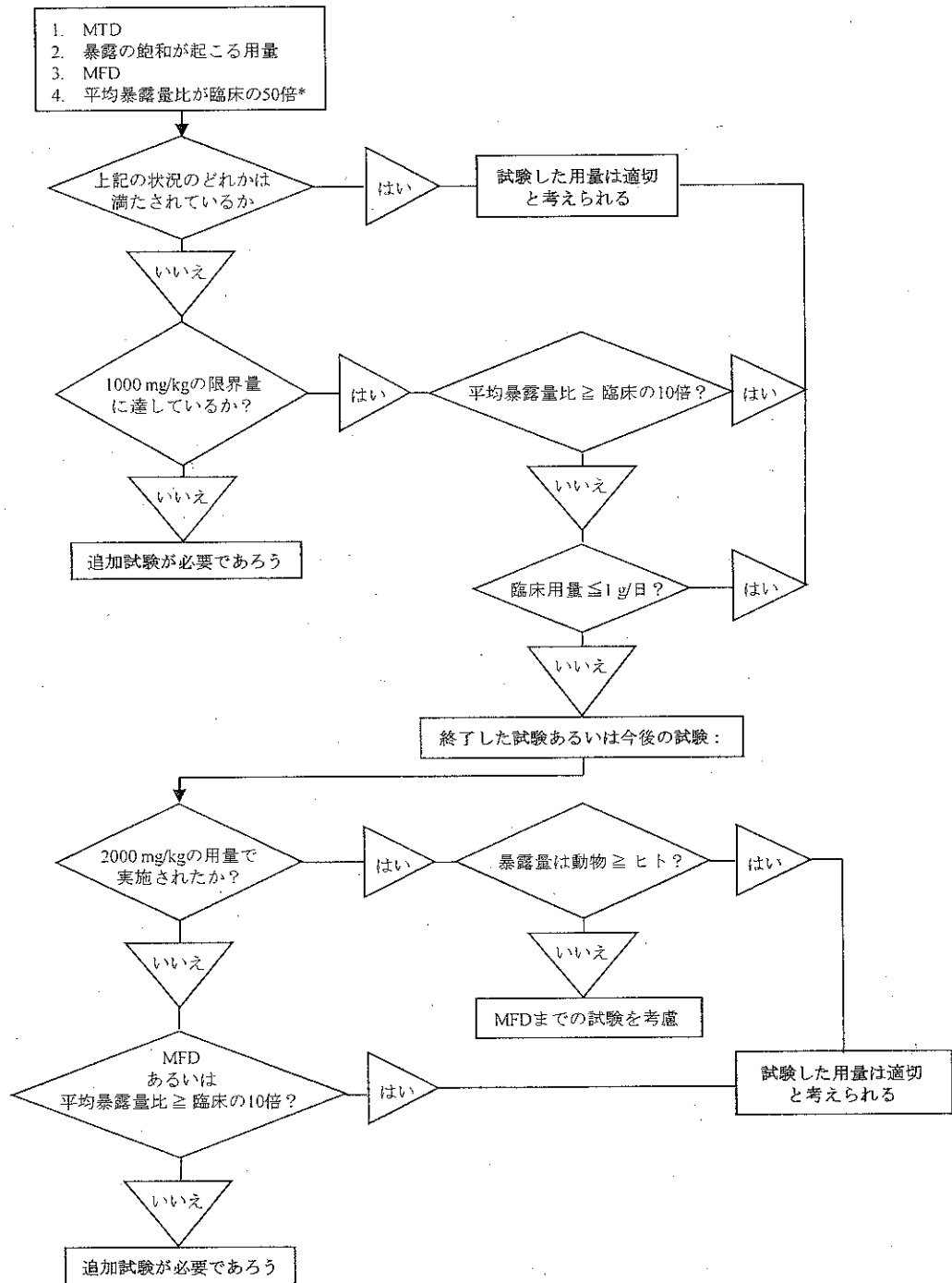
急性、亜急性及び慢性毒性試験での投与量の限界量は、以下で述べるものを除く全ての場合で、げっ歯類及び非げっ歯類ともに1000 mg/kg/日が適切であると考えられる。1000 mg/kg/日の投与量での平均暴露量が臨床における暴露量の10倍未満で、かつ、臨床用量が1 g/日を超えるような場合は、毒性試験の投与量は10倍の暴露量、2000 mg/kg/日あるいはMFDのうちより低い用量を限界量とすべきである。2000 mg/kg/日の投与量での暴露量が臨床における暴露量に達しないような稀な状況では、MFDまでのより高い用量を考慮すべきである。

一般的に、臨床における暴露量に対して50倍の暴露量（通常、母薬物の、あるいはプロドラッグでは薬理活性物質のAUCの群平均値（注1）に基づく）に達する投与量は、いかなる動物種を用いた急性及び反復投与毒性試験においても、最高用量として認められる。

限界量として50倍の暴露量を用いる場合、米国における第Ⅲ相試験を実施するためには、通常、少なくとも1種の動物種で用量制限毒性を明らかにする必要がある。そうでない場合には、1000 mg/kgの限界量、MFDあるいはMTDのうち最も低い投与量を用いる1種における1ヶ月以上の毒性試験が推奨される。しかしながら、このような試験は、より短期間投与の試験において50倍の暴露量に達する投与量よりも高い用量で用量制限毒性が示される場合には、個々の事例に応じて不要とされることもある。

遺伝毒性の指標が一般毒性試験に組み込まれる場合には、適切な最高用量はMFD、MTDあるいは1000 mg/kg/日の限界量に基づいて設定されるべきである。

図1 一般毒性試験で推奨される最高用量の選択



\*米国の場合、1.5節の追加推奨を参考のこと