

表1 臨床試験の実施に推奨される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推奨される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 ^a
2週間を超えて6ヶ月まで	臨床試験期間と同じ ^b	臨床試験期間と同じ ^b
6ヶ月を超える	6ヶ月 ^{b,c}	9ヶ月 ^{b,c,d}

- a. 米国では、2週間の毒性試験の代わりに拡張型単回投与毒性試験（表3の脚注c）でも単回投与の臨床試験が支持される。14日未満の臨床試験は臨床試験と同じ期間の毒性試験により支持される。
- b. げっ歯類の3ヶ月投与試験及び非げっ歯類の3ヶ月投与試験成績が得られており、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性毒性試験の全てのデータが得られる場合には、各極の臨床試験実施手順に矛盾しない限りにおいて、3ヶ月を超える臨床試験を開始することができる。

生命を脅かす疾病又は重篤な疾病を対象にした臨床試験、あるいは個々の事例に応じて、げっ歯類の慢性毒性試験成績並びに非げっ歯類の慢性毒性試験における生存中及び剖検のデータに基づき、上記の臨床試験期間の延長が認められることがある。その際、非げっ歯類の全臓器の病理組織学的検査結果はその後3ヶ月以内に得られるべきである。

- c. 主たる対象患者が小児であり、すでに実施した動物試験（毒性学あるいは薬理学）において標的器官の発達に対する懸念が示される場合がある。そのような場合、状況によっては、幼若動物を用いた長期間の毒性試験が慢性毒性試験として適切なことがあろう（第12節）。
- d. EUにおいては、6ヶ月間の非げっ歯類の毒性試験によって6ヶ月を超える臨床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毒性試験が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ではない。

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性試験が適切であると考えられる。

免疫原性あるいは不耐性の問題から、長期間の毒性試験が困難な場合

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

がん再発のリスクを低減するために長期間投与される薬の場合

平均余命が短いと考えられる適用疾患に対する薬の場合

5.2 製造販売承認

製造販売承認後は、臨床試験中と比べて、リスクに曝される対象患者の数が多くなること、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、製造販売承認にはより長期の非臨床試験を実施することが重要となる。臨床使用期間が異なる医薬品について、製造販売承認に必要な反復投与毒性試験の期間を表2に示した。なお、使用期間が2週間から3ヶ月以内のものであっても、これまでの多くの経験から、推奨される適用を超えて、幅広くあるいは長期間使用されることが想定される場合（例えば、不安症、季節性アレルギー性鼻炎、疼痛）には、非臨

床試験の期間は、3ヶ月を超える医薬品に推奨される期間と同等とすることが、適切であろう。

表2 製造販売承認申請に推奨される反復投与毒性試験の期間

臨床適用における使用期間	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 ^c	9ヶ月 ^{c,d}

表1の脚注c及びdを参照。

6. ヒト初回臨床投与量の算出

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の安全を確保するための重要な要件である。推奨されるヒト初回投与量の決定にあたっては、薬理学的な用量反応性や、薬理学的／毒性学的プロファイル及び薬物動態を含む、関連する全ての非臨床試験データを考慮すべきである。

一般的に、最適な動物種で実施された非臨床安全性試験で求められた無毒性量が、最も重要な情報となる。また、臨床試験の開始用量は、薬力学、分子としての特性、及び臨床試験のデザインといったさまざまな要因を考慮して設定される。利用可能なアプローチの各々については、各極のガイダンスが参考となる。

ヒトにおける早期探索的臨床試験（第7節）は、臨床開発（第5.1節）で通常求められるものよりも少ない、もしくは異なる種類の非臨床データに基づいて開始できるため、臨床試験の開始用量（及び最高用量）の算出方法も異なる。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す。

7. 早期探索的臨床試験

ヒトに薬物を投与したときのデータをより早く入手することにより、ヒトにおける生理学／薬理学に関するより深い理解や、候補薬物の特性及び疾病に対する適切な治療標的についての知見が得られる場合がある。合理的な早期の探索的アプローチにより、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は、第I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で、治療を目的とせず、かつヒトにおける忍容性を求めるものではない。早期探索的臨床試験は、例えば、薬物動態や薬力学に関する様々なパラメータを調べるために、また、PETリガンドの受容体への結合や置換、その他の診断的手法などのバイオマーカーなどを調べるために利用できる。これらの試験は、選ばれた集団からの患者、もしくは健常人を被験者として組み入れて実施される。

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及び種類は、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程度によって異なる。5つの異なる探索的臨床試験の例を以下にまとめ、それぞれのアプローチで推奨される非臨床試験プログラムを含めて表3に詳細を示した。一方、バイオテクノロジー応用医薬品の早期探索的臨床試験の戦略を含め、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用可能である。これら別のアプローチは、しかるべき規制当局と討議、同意されるべきである。これらアプローチを用いることにより、全体として新薬開発における動物の使用を削減できる。

5つのアプローチにおいて推奨される初回投与量及び最高用量を表3に示す。いずれの場合においても、表3及び第2節に書かれているようなインビボないしインビトロモデルを利用した薬力学及び薬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である。

7.1 マイクロドーズ臨床試験

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。表3に詳細を示す。

第1のアプローチは、総投与量を $100\mu\text{g}$ 以下とし、いずれの被験者にも単回投与あるいは分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。

第2のアプローチは、1回あたりの最高用量が $100\mu\text{g}$ で投与回数が5回以下（被験者あたりの総投与量は $500\mu\text{g}$ 以下）の試験である。このアプローチでは、前述した第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リガンドを用いる場合に有用である。

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。この場合、表1あるいは表3のアプローチ3に記載されている既に実施済みの経口投与毒性試験において暴露レベルで適切な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、実施済みの経口投与毒性試験によって認められる。被験薬物の局所刺激性の検討は、投与量が微量（最高用量 $100\mu\text{g}$ ）であることから、推奨されない。新規の静脈内投与用の媒体が使用される場合は、その媒体の局所刺激性を評価すべきである。

7.2 準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験

第3のアプローチは、典型的には、臨床開始用量として薬効用量以下から始めて、薬理作用発現域あるいは推定薬効域までの増量が可能な単回投与臨床試験である（表3参照）。容認され得る最高用量は、非臨床試験の結果から算出されなければならないが、臨床試験中に得られた新たな臨床情報に基づき制限される場合がある。このアプローチでは、例えば、薬力学的に活性を示すとされる用量又はその付近の用量において、薬物動態指標の評価を非標識化合物を用いて行うことが可能となる。他の例としては、単回投与後における標的分子への結合あるいは薬理作用の評価がある。このアプローチは、臨床最大耐量の検討を意図するものではない（例外は表1脚注aを参照）。

7.3 反復投与臨床試験

反復投与の臨床試験を支持する2つの異なる非臨床試験アプローチ（アプローチ4及び5）を表3に示す。これらのアプローチは、薬効用量域におけるヒトでの薬物動態及び薬力学の測定のために、最長14日間までの投与を支持できるが、臨床最大耐量の検討を意図するものではない。

アプローチ4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である。

アプローチ5には、げっ歯類における2週間反復投与毒性試験と、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ないことを検討するための、非げっ歯類を用いた確認試験が必要である。げっ歯類の無毒性量での暴露量において、非げっ歯類で毒性所見が観察された場合、非げっ歯類での追加の非臨床試験（通常、標準的な毒性試験（第5節参照））が実施されるまでヒトへの投与は延期すべきである。

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

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 ^a
<p>アプローチ 1:</p> <p>総投与量は 100 µg 以下 (投与間隔の制限なし)</p> <p>且つ</p> <p>総投与量は無毒性量の 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とできるが、総累積投与量は 100 µg 以下</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用 (作用機序や効力) 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 (脚注 c 及び d を参照)。投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路とするか、あるいは静脈内投与。</p> <p>最高用量は臨床投与量の 1000 倍 (静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算) とすることができ</p>
<p>アプローチ 2:</p> <p>総投与量は 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 倍以上) を設けて、最大 5 回</p> <p>且つ</p> <p>各用量は 100 µg 以下</p> <p>且つ</p> <p>各用量は無毒性量の 1/100 以下及び薬効量の 1/100 以下</p>	<p>1 日最高用量と初回用量は同じとできるが、100 µg 以下</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用 (作用機序や効力) 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 7 日間反復投与毒性試験。</p> <p>投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路とするか、あるいは静脈内投与。血液学、血液生化学、剖検及び組織病理学データが含まれること。</p> <p>最高用量は臨床投与量の 1000 倍 (静脈内投与では体重換算、経口投与では体表面積換算) とすることができ</p>
			<p>遺伝毒性試験は実施しなくてもよいが、何らかの試験あるいは構造活性相関の情報があれば治験申請時に提出すること。</p> <p>高放射活性物質 (例えば、PET イメージング剤) 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>遺伝毒性試験は実施しなくてもよいが、何らかの試験あるいは構造活性相関の情報があれば治験申請時に提出すること。</p> <p>高放射活性物質 (例えば、PET イメージング剤) 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>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

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 ^a	遺伝毒性 ^b
<p>アプローチ 3: 準薬効用量又は推定薬効域での単回投与試験</p>	<p>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タイプや薬効用量を考慮して選択すべきである。ヒトでの初回用量に関して、考慮すべきその他の事項については、各極のガイダンスを参考にすべきである。</p> <p>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場合には、最高用量は、より感受性の高い種における無毒性量での暴露の 1/2 までが許容される。</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用(作用機序や効力)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>安全性薬理試験コアバツテリ (第 2 節を参照)</p>	<p>げっ歯類及び非げっ歯類における拡張型単回投与毒性試験 (脚注 c を参照)。ネテ投与経路はトキシコキネティクス付きで予定臨床経路。血液学、血液生化学、剖検及び組織病理学データが含まれること。</p> <p>この条件では、最高用量は、MTD、MFD、又は限界量 (第 1.5 節を参照) とすべきである。</p>	<p>Ames 試験 (例えば、抗菌剤等のように Ames 試験が不適当な場合はその他の代替試験)。</p>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

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 ^a	遺伝毒性 ^b
<p>アプローチ 4: 薬効域であるが、臨床最大耐量の評価を目的とし、14日までの投与</p>	<p>両動物種で毒性がみられた場合、初回用量は適切な各極のガイドランスに従う。 毒性がいずれの動物種でもみられなかった場合（即ち、試験された最高用量が無毒性量であり、MFDのような限界量を用いていない）や毒性が1種の動物種でしかみられなかった場合、初回用量は、その推定暴露量（種間の薬物動態モデリングあるいは体表面積換算のいずれかに基づく）が、より低い暴露を示した動物種の無毒性量におけるAUCの約1/50になるように設定されるべきである。ヒトの初回用量に関して、例えば、薬力学活性の推定などの、考慮すべきその他の事項については、各極のガイドランスを参考にすべきである。</p> <p>両動物種で毒性がみられない場合、臨床最高用量は、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（AUC）の1/10を超えない用量が推奨される。</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、毒性</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。 薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用（作用機序や効力）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。 毒性試験と同様な投与量を用いた安全性薬理試験コアバッチリー（第2節を参照）。</p>	<p>げっ歯類及び非げっ歯類における2週間反復投与毒性試験。 標準的な検査項目について評価され、用量は最高臨床用量で予測される臨床AUCの倍数の暴露を基に設定する。</p>	<p>Ames試験（例えば、抗菌剤等のようにAmes試験が不適当な場合はその他の代替試験）及び染色体損傷検出のためのほ乳類の試験系を用いた試験（インビトロ又はインビボ）。</p>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

	<p>を示した動物種から得られた無毒性量での AUC 又は毒性を示さなかった動物種における最高用量での AUC の 1/2 のいずれか低い方を超えるべきではない。</p> <p>両動物種で毒性がみられる場合、最高臨床用量は、標準的なリスク評価方法に基づくべきであり、この特殊な場合には臨床最大耐量が探索できる。</p>			
--	---	--	--	--

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

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 ^a
<p>アプローチ 5: 薬効域であるが、臨床最大耐量の評価を目的とせず、非げっ歯類の投与期間を超えないうい 14 日までの投与。</p>	<p>暴露量を考慮した初回用量は、体表面積換算で、より感受性の高い動物種における無毒性量の 1/50 以下とすべきである。初回用量に関して、考慮すべきその他の事項については、各極のガイドラインを参考にすべきである。</p> <p>ヒトにおける最大暴露は、非げっ歯類の無毒性量での AUC 又はげっ歯類での無毒性量での AUC の 1/2 のいずれか低い方を超えるべきではない (脚注 e を参照)。</p>	<p>インビトロ標的/受容体結合プロファイルの解析を実施すべき。</p> <p>薬力学的に外挿性のあるモデルにおける薬効薬理作用 (作用機序や効力) 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>毒性試験と同様な投与量をを用いた安全性薬理試験 (第 2 節を参照)。</p>	<p>遺伝毒性^b Ames 試験 (例えば、抗菌剤等のように Ames 試験が不適当な場合はその他の代替試験) 及び染色体損傷検出のためのほ乳類の試験系を用いた試験 (インビトロ又はインビボ)。インビボ試験を実施する場合には、げっ歯類の毒性試験の一部として組み込むことが可能な場合もある。</p>
			<p>げっ歯類における標準的な 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)。</p> <p>最高用量は MTD、MFD、又は限界量とすべき (第 1.5 節を参照)。</p> <p>非げっ歯類 (n=3) における確認試験で、げっ歯類での無毒性量における暴露を得られると推定される用量を最短 3 日間かつ少なくとも 1 日も予定臨床試験期間を投与する。</p> <p>もしくは、非げっ歯類における漸増投与試験で、げっ歯類での無毒性量における暴露を得られると推定される用量を最短 3 日間かつ少なくとも 1 日も予定臨床試験期間を投与する。</p>

表 3 早期探索的臨床試験の実施のために推奨される非臨床試験

- a. 一般毒性試験はGLP下で実施されるべきである。
- b. 遺伝毒性試験のデザインと用量設定については参考文献10を参照のこと。
- c. 一般的に、拡張型単回投与毒性試験では、単回投与後に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査（高用量群で投与に関連した病理組織所見が観察されない場合は対照群及び高用量群のみ）を行うとともに、投与2週間後において遅延毒性や回復性を評価できるとともに、げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査用には全群について10例/性/群、投与後14日目の検査では選択された群について5例/性が供試される。非げっ歯類を用いる通常の試験デザインでは、投与翌日の検査には全群について3例/性/群、14日目の検査では検査を行う群について2例/性が供試される。
- d. マイクロドーズ試験のための拡張型単回投与毒性試験では、14日目に回復性や遅延毒性を評価するための用量は1用量でよい。そのための用量は必ずしも最高用量にする必要はないが、臨床投与量の少なくとも100倍の投与量にすべきである。
- e. 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。