

事 務 連 絡

平成24年8月16日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

「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」に関する質疑応答集（Q&A）について

「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」については、平成22年2月19日薬食審査発0219第4号医薬食品局審査管理課長通知により通知したところです。

今般、日米EU医薬品規制調和国際会議において、標記Q&Aが別添のとおり合意されましたので、御了知の上、業務の参考として貴管内関係業者に対して御周知いただくようお願いいたします。



「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」  
に関する質疑応答集 (Q&A)

## 目次

1. 毒性試験のための限界量 .....	2
2. 代謝物 .....	7
3. 毒性の回復性 .....	12
4. 配合剤のための毒性試験 .....	15
5. 安全性薬理 .....	21
6. 早期探索的臨床試験 .....	22
7. 生殖毒性 .....	30
8. 幼若動物試験 .....	31

1. 毒性試験のための限界量

	質問	回答
1	<p>「臨床における暴露量に対して50倍の暴露量」はどのように算出するのか。            推定臨床治療暴露量又は第I相試験での最大暴露量のいずれと比較するのか、明確にしてください。</p>	<p>通常、暴露比は、最高用量を投与された動物での曲線下面積 (AUC: Area Under the Curve) の群平均値と、ヒトにおける推定治療用量でのAUCの群平均値を用いて算出すべきである。ただし、特別な場合には、その薬物が属するクラスに関する知見に基づいて、最高血漿中濃度 (<math>C_{max}</math>: Maximum Plasma Concentration) に基づく暴露限界の設定が適切なこともある (例えば、薬物が痙攣を生じさせる可能性がある場合)。</p> <p>この50倍アプローチを用いる場合、毒性試験の高用量は、第II相試験及び第III相試験で設定しようとする最高用量における推定臨床暴露量に対して50倍高い暴露量となるように選択すべきである。なお、米国における第III相試験実施のための例外 (ICH M3(R2) 第1.5節)、及び本Q&amp;Aの質問2及び3に対する回答も参照されたい。第I相試験については、通常、治療用量での暴露を超えることから、その場合には暴露比が50倍を下回ってもよい。</p>
2	<p>暴露量の50倍アプローチを用いてもげっ歯類及び非げっ歯類の毒性試験で毒性所見がみられない場合、臨床用量を合意された上限 (動物試験の最高用量で得られた暴露量の1/50) まで増量してもヒトにおいて副作用がみられないのであれば、臨床用量をさらに増量することは可能か。</p>	<p>臨床用量が動物試験における最大暴露量の1/50に達するまで増量されても、ボランテイア又は患者において投与に関連した副作用がみられないのであれば、短期の臨床試験 (例えば14日間) については、臨床用量を動物試験の最大暴露量の1/10に達する用量又はヒトで副作用を起こす用</p>

		<p>量のいずれか低い方の用量まで、慎重に増量することができよう。これは、早期探索的臨床試験のアプローチ 4（臨床での最大耐量 (MTD) : Maximum Tolerated Dose) の評価を目的としない) において、ヒト初回投与試験実施のための同様の毒性試験に基づいて、無毒性量 (NOAEL : No Observed Adverse Effect Level) の暴露量の 1/10 までの用量を最長 14 日間まで投与可能としていることとも一致している。</p>
3	<p>暴露量の 50 倍アプローチを用いて毒性試験の投与量を選択し、少なくとも 1 つの毒性試験で毒性所見はみられたものの、その所見が用量制限毒性ではない場合、臨床における暴露量の上限はどのようなようになるか。</p>	<p>臨床試験の投与量は、毒性試験で認められた毒性所見の NOAEL に基づいて増量することになる。このような場合、50 倍の暴露比を必ずしも確保する必要はなく、臨床用量は、通常のリスク評価手法（例えば、その毒性所見の可逆性や臨床試験でのモニター可能性、適応症の重篤度、臨床試験での副作用など）によって設定すべきである。なお、米国における第Ⅲ相試験については例外規定があるので留意されたい (ICH M3(R2) 第 1.5 節)。</p>
4	<p>限界量として 50 倍の暴露量が適用されるのは低分子化合物のみか。</p>	<p>限界量として 50 倍の暴露量は低分子化合物のみに適用される。ICH M3(R2) 「1.3 ガイダンスの適用範囲」に記載したとおり、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するのみを指針となる。バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験での高用量選択は低分子化合物に対する考え方は異なる (ICH S6(R1) 参照)。</p>

<p>5 投与可能な最大用量 (MFD : Maximum Feasible Dose) を検討する際に、試験実施者はどのような検討に基づいて適切な MFD を設定すべきか。</p>	<p>MFD とは、毒性試験において、投与用量を最大化させるといふより、むしろ暴露量を最大化させる用量である。しかしながら、投与可能な調製検体の容量は、試験動物種の解剖学的及び生理学的特徴並びに調製検体の特性によって規定され、そのことが MFD に大きく影響する。また、調製検体の化学的、物理的な安定性も、毒性試験に使用する場合の重要な判断基準となり、MFD 決定のための媒体の選択を制約することがある。溶解性に限界がある場合、静脈内投与などのいくつかの投与経路では用量が制限されることがあるが、吸入や経口投与のような投与経路の場合には、通常、溶解性の限界は MFD の設定根拠として十分ではない。まず、動物に投与する前に、複数の媒体を用いて被験物質を調製し（例えば水系の媒体、非水系の媒体やさまざまな粘性の媒体）、それらの特徴を検討すべきであろう。次に、そのうち最も見込みのありそうな調製検体（通常3種類）を動物に投与し、どの調製検体で最大の暴露が得られるか検討すべきである。使用される媒体は、その使用条件下において問題となる毒性を引き起こさないことが、科学論文で十分に示されたものか、又は使用経験（試験実施者や規制当局の情報）によって裏づけられたものでなければならぬ。</p>
<p>6 用量制限毒性がいずれの動物種においても明らかでなく、かつ第Ⅲ相試験前に各々の動物種において1つの非臨床毒性試験しか実施されていない場合、どのように対応すべきか（米国における第Ⅲ相試験の実施のための推奨につ</p>	<p>一般毒性試験のための高用量選択の指針は、医薬品開発計画の期間や複雑さに関係なく適用される。米国における第Ⅲ相試験を実施するための推奨 (ICH M3(R2) 第 1.5 節参照) に従って、毒性を明らかにするために、</p>

	いて)。	MTD、MFD 又は限界量までの投与量での評価を行うべきである。
7	高用量選択及び臨床暴露量 (AUC) の 50 倍の暴露比に関するガイドランスは、経口以外の投与経路 (例えば、経皮や吸入) にも適用されるか。	<p>全身暴露を目的とした薬物 (経皮投与を含む) について、50 倍アプローチは適切であると考えられる。一方、局所での効果を目的とした局所投与薬物の局所毒性試験における高用量は、一般に、MFD 又は MTD に基づいて設定すべきであり、その用量では臨床における局所濃度や全身暴露量に達しないこともあろう。このような場合、50 倍の全身暴露比の考え方は適用されない。</p> <p>全身での作用を目的とした吸入薬の吸入毒性試験における高用量は、臨床での全身暴露量 (AUC) の 50 倍以上で、ヒトにおける推定肺沈着量の 10 倍以上となる用量が設定できよう。また、肺で局所的に作用するようデザインされた吸入薬の高用量は、ヒトにおける推定肺沈着量の 50 倍以上で、臨床用量での暴露量 (AUC) の 10 倍以上となる用量が設定できよう。</p>
8	幼若動物を用いた試験において、「50 倍の暴露比」が適用されるか。また、生殖発生毒性試験での最高用量選択の際にも、「50 倍の暴露比」を用いることができるか。	<p>幼若動物を用いる毒性試験で予め毒性が想定されない場合など、他のいくつかの毒性試験においても、最高用量の設定に臨床暴露量との暴露比に基づいた同様の原則が適用できる。生殖発生毒性試験の最高用量の選択に 50 倍の暴露比を適用できるかについては言及していないが、現行の ICH ガイドランスでは、別の要因によって用量が制限される場合があるものの、「高用量群では母動物に何らかのごく軽度の毒性が発現することが望ましい。」と記載されている (ICH S5(R2) 参照)。</p>

<p>9 非臨床試験での最高用量が、第 1.5 節で示されている 1000 mg/kg 若しくは 2000 mg/kg のような限界量は MFD であって、さらにその用量で毒性が観察されない場合に、臨床開発試験ではどのような暴露限界を適用すべきか。</p>	<p>臨床用量は、限界量又は MFD で最小の暴露を示す動物種における血漿 AUC の 1/2 の暴露量に達する用量まで慎重に増量することができよう。この臨床暴露量においてヒトで副作用が認められないのであれば、リスク/ベネフィットを考慮した上で、さらに慎重な増量を行うこともできよう。</p>
--	--

## 2. 代謝物

	質問	回答
1	<p>「ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである。」における「明らかに高い」とはどのような意味か。</p>	<p>「明らかに高い」という表現は、統計学的に有意に高いことを意味するものではない。トキシコキネティクスの評価においては、通常、AUC (平均) の2倍以上の差に意味があると考えられている。したがって、動物での暴露量がヒトでみられた暴露量の少なくとも50%以上あれば、一般に、代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる。場合によっては、例えば、ある代謝物がヒトの総暴露量の大部分を占めるような場合には、動物におけるその代謝物の暴露量はヒトでの暴露量を超えることが適切である(質問12を参照)。この場合には、当該代謝物がヒトでの暴露の多くを占めることから、動物においてヒトよりも高い暴露量を得ることが重要である。</p>
2	<p>10%の定義及び算出方法について説明していただきたい。</p>	<p>10%の閾値とは、ヒトの代謝物が、親薬物と代謝物について測定された総暴露量の10%を超えることを指し、通常、群平均AUC (例えば、0時間から無限大までのAUC) に基づいて算出する。</p>
3	<p>代謝物の毒性の特徴づけが必要である場合、どのような <i>in vivo</i> の非臨床試験において代謝物の十分な全身暴露が達成されることが重要か。</p>	<p>一般毒性試験、がん原性試験 (がん原性評価が必要な場合、ただし、がん原性評価が必要でない場合には <i>in vivo</i> の小核試験) 及び胚/胎児発生毒性試験において、いずれも1種の動物種で、代謝物に対する十分な暴</p>



		露が得られることが重要である。
4	<p>代謝物について <i>in vitro</i> の遺伝毒性試験は推奨されるか。</p> <p>代謝物の遺伝毒性の評価が必要な場合、定量的構造活性相関 (QSAR : Quantitative Structure Activity Relationship) の評価で十分か、あるいは、遺伝毒性試験を実施すべきか。</p>	この質問は ICH M3(R2) の適用範囲外である。
5	<p>臨床的には放射性標識体を用いた定常状態での暴露評価は困難であり、放射性標識体を単回投与したヒトの吸収・分布・代謝・排泄 (ADME : Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion) 試験から得られた代謝物の暴露データを用いて、動物の毒性試験で観察された暴露量との比較を行うことによいか。</p>	<p>ヒトでの単回投与データに基づいて、代謝物が投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の 10%を超えるか否かの評価を行うことは可能である。</p> <p>一般に、非標識体を用いた方法では、特に多くの代謝物を有する薬物について、全ての代謝物の AUC を求めることはできない。このような場合、放射性標識体を用いたヒト単回投与試験から得られた投与薬物に関連する暴露の全体量についての評価は適切であり、代謝物が 10%を超えるかどうかを計算するための十分な根拠となる (放射性同位体で標識しない方法によって、代謝物が親薬物又は投与薬物に関連するいずれかの物質の 10%未満であるならば、その代謝物が投与薬物に関連する物質の総量の 10%を超えることはない。例えば、<math>P+M1+M2+\dots+Mn</math> = 総量のと き、M1 が P の 10%未満であるか、あるいは他の M の 10%未満であれば、M1 は総量の 10%未満となる。この場合、M1 についてのさらなる安全性評価は必要とされない)。</p> <p>開発の過程では、通常、ヒトにおける反復投与試験からも暴露データが得られ、この暴露データから代謝物の定常状態における暴露が 10%を超</p>

		<p>えることが示唆されるのであれば、その代謝物について追加の非臨床評価を考慮すべきである。</p> <p>一般に、代謝物の毒性を特徴づける必要があるかの判断は、非臨床試験と臨床での単回投与試験から得られた暴露データと比較することで可能となる。反復投与後のみに、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の10%を超えることが示された代謝物については、定常状態における暴露レベル（臨床及び非臨床）を用いて暴露比の適切性を評価すべきである。</p>
6	<p>ガイドランスでは、「ヒトでみられた代謝物を非臨床試験で特徴づける必要があるのは、その代謝物の臨床での暴露量が、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量の10%を超え、かつ、ヒトにおける暴露量が毒性試験での最大暴露量よりも明らかに高い場合のみである。」としている。</p> <p>ヒトの代謝物の暴露量と毒性試験における当該代謝物の最大暴露量を比較するとき、動物の暴露量は、常に動物試験から得られた最大暴露量とすべきか、あるいは、場合によっては、NOAEL、無作用量 (NOEL: No Observed Effect Level) 又は MTD での暴露量を用いるほうが適切か。</p>	<p>動物において MTD で観察された標的器官の毒性プロファイルには親薬物と代謝物が関与していることから、懸念となる毒性がヒトで適切にモニタリングでき、かつ、許容できないリスクを有するものでなければ、ヒトと動物の暴露量の比較は、治療用量におけるヒトの最大暴露量と動物の MTD での暴露量で実施すべきである。一方、MTD における毒性がヒトでモニタリングできなく、又は許容できないリスクを有するのであれば、暴露量の比較は、懸念となる毒性についての NOAEL での暴露量で実施すべきである。</p>
7	<p>非臨床の代謝物に関するデータは、開発段階のどの時点でも入手すればよい。</p>	<p>ICH M3(R2) 第3節 第1段落に記載しているように、動物及びヒトの代謝物に関する <i>in vitro</i> 試験成績の評価は、ヒト臨床試験の前に行われるべきである。また、試験動物種とヒトでの代謝物に関する <i>in vivo</i> 試験成績は、多数の被験者への暴露又は長期間の投与を行う前(通常、第III相試験前)</p>

	<p>に入手しておくべきである。</p>
<p>比較的可能な例外もあるが、多くのグルタチオン抱合体は反応性代謝物との抱合によって生成し、毒物学的に懸念のない非排泄型代謝物を形成する。多くのグルクロノイドは、化学的転移を起こす例（例えば、反応性アシルグルクロノイド）を除いて、懸念がない。化学的に高い反応性を持つ代謝物は、毒性的な懸念があるものの、その半減期は短いことから、通常は血漿中に蓄積しない。一般に、反応性の高い代謝物は不安定であるため、個別に試験することは現実的ではない。しかし、これらの反応性代謝物は薬物の非臨床毒性の全体に関与していると考えられる。</p>	<p>8 毒性的懸念がないと考えられる代謝物について説明していただきたい。「多くのグルタチオン抱合体」という表現の「多くの」とは何を意味するのか。化学的な転移を可能にする可能性のあるアシルグルクロノイドは懸念となる例か。化学的に反応性の高い代謝物についてどのように対処したらよいか。</p>
<p>通常、安全性薬理に関するエンドポイントを評価する臨床試験は、第 I 相試験において実施されることから、これらのエンドポイントは、代謝物の完全な特徴づけがなされる前に、すでにヒトで評価されていることになる。したがって、代謝物の特徴づけのための非臨床の安全性薬理試験は、通常、必要ではない。しかし、ヒトにおいて親化合物を用いた非臨床試験から予測できなかった安全性薬理的な徴候がみられた場合には、その機序をより理解するために、ヒトの代謝物について追加の安全性薬理試験の実施が考慮されよう（ICH S7A 及び B 参照）。</p>	<p>9 非臨床試験で特徴づける必要がある代謝物について、安全性薬理試験を実施すべきか。</p>
<p><i>in vitro</i> での生化学的な情報には、標準的な <i>in vitro</i> での薬物代謝評価（例えば、CYP 阻害、PXR 活性化アッセイなど）が含まれる。また、肝ミクロソームや肝細胞を用いた試験や、薬物トランスポートを介する薬物相</p>	<p>10 ICH M3(R2) 第 3 節 第 1 段落の「<i>in vitro</i> での生化学的な情報」とは何か。</p>

		<p>相互作用の可能性に関する試験も含まれよう。</p>
11	<p>代謝物に関する非臨床試験のデザイン（種、期間、試験のタイプなど）はどのようにすべきか。</p>	<p>一般に、このような詳細な点については、ICH M3(R2) の適用範囲外である。試験デザインは、規制当局と相談しながら、科学的判断に基づき、個々の事例に応じて考慮すべきである。なお、他の質問（例えば、質問3及び9）に対する回答も参照されたい。</p>
12	<p>プロドラッグ（すなわち、薬理活性の大部分が代謝物による場合）にも ICH M3(R2) の代謝物についてのガイダンスは適用されるか。</p>	<p>本ガイダンスは、プロドラッグに特化して言及していない。ヒトと同様に、毒性試験に用いる動物種においてもプロドラッグが活性代謝物に変換されるのであれば、ICH M3(R2) で推奨されている標準的な試験アプローチを使用できる。活性代謝物がその動物種において十分に生成されないのであれば、毒性的評価の対象となる分子は活性代謝物であることから、代謝物について推奨されている以上の追加試験を実施することが適切であろう。この場合には、活性代謝物の非臨床試験の実施時期は第3節の代謝物の非臨床試験について示されたものではなく、ICH M3(R2) で概説されている通常のタイムラインに従うべきである。</p>

### 3. 毒性の回復性

	質問	回答
1	<p>どのような場合に回復性の評価が適切と考えられるか。また、完全な回復性を示すことが重要か、あるいは完全に回復性示すことで十分か。</p>	<p>ICH M3(R2)「1.4 一般原則」では、以下のように述べられている。「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。」</p> <p>毒性の回復性（すなわち、元の状態又は正常な状態に戻ること）の評価は、非臨床試験で重篤な毒性が認められ、臨床においても有害影響につながる可能性がある場合に実施すべきである。その評価は、回復性試験又は科学的評価に基づいて行うことができる。</p> <p>回復性の科学的評価には、病変の範囲と重篤度、影響がみられた器官系の再生能、及びその影響を生じる他の薬物の知見を含めることができる。したがって、ある有害影響の回復性の有無を結論づけるために、回復群の設定や回復性試験の実施が常に重要であるというわけではない。また、完全な回復性を示すことは必須ではない。通常、回復傾向（発生頻度又は重篤度の低下）と、最終的には完全に回復するであろうという科学的評価で十分である。完全な回復が予測できない場合には、臨床でのリスク評価の際にその点を考慮すべきである。</p> <p>一般に、投与期間終了後の休薬期間を設けた毒性試験が必要とされるの</p>

<p>は、科学的評価においてその毒性の回復性が予測できず、かつ、以下のいずれかのような場合である。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重篤な毒性が、臨床での暴露量に比較的近い暴露量（例えば、臨床暴露量の10倍以下）でみられた場合</li> <li>2. その毒性が、ヒトにおいて病態生理学的に進行した段階にならないと検出されず、かつ、その時点ではすでに臓器機能の明らかな低下が想定される場合（この場合には、10倍を超える暴露量であっても回復性の評価を考慮すべきである）</li> </ol> <p>一方、以下のいずれかのような場合には、通常、投与期間終了後の休薬期間を設けた毒性試験は必要ない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. その毒性が、重篤となる前の初期段階で、ヒトにおいて容易にモニターできる場合</li> <li>4. その毒性が、ヒトには無関係であることが知られている場合（例えば、げっ歯類のハワード腺の毒性）</li> <li>5. その毒性が、臨床的に意味があるとは考えられない高暴露量でのみ観察される場合（例外として、上記の2を参照）</li> <li>6. その毒性が、類薬で誘発される毒性と同様であり、従前の類薬での臨床経験に基づいて、リスク管理が可能と考えられる場合</li> </ol> <p>回復性試験が求められる場合、その試験成績は、非臨床において有害影</p>	
--	--

	<p>響がみられた試験期間と同等の期間の臨床試験を実施するために必要である。しかし、非臨床で有害影響が観察されない試験期間と同等の期間の臨床試験を実施する場合には、通常、回復性試験は必要ではない。</p> <p>ある特定の病変の回復性が、短期間（例えば、2週間又は1ヵ月間）の毒性試験において示されており、その病変がより長期の試験で重篤化しないのであれば、一般に、長期毒性試験においてその回復性を繰り返し評価する必要はない。</p> <p>回復性試験が求められる場合、ある特定の臨床試験をサポートするために、より早期に回復性試験を実施する必要がないのであれば、慢性毒性試験の中での実施が効率的であり、懸念となるすべての毒性について1つの試験において評価できる。</p>
--	--