

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）。

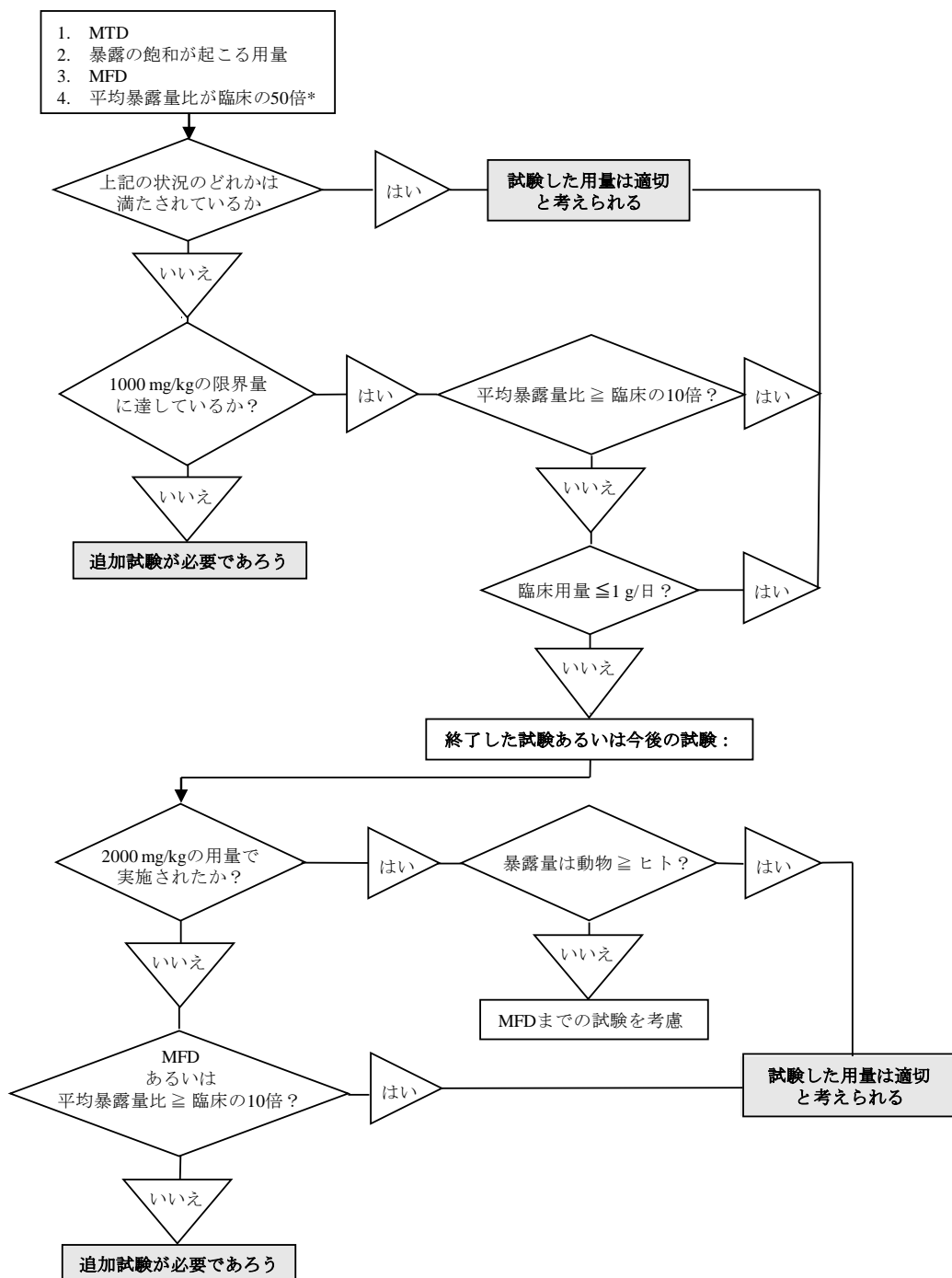
急性、亜急性及び慢性毒性試験での投与量の限界量は、以下で述べるものを除く全ての場合で、げっ歯類及び非げっ歯類ともに1000 mg/kg/日が適切であると考えられる。1000 mg/kg/日の投与量での平均暴露量が臨床における暴露量の10倍未満で、かつ、臨床用量が1 g/日を超えるような場合は、毒性試験の投与量は10倍の暴露量、2000 mg/kg/日あるいはMFDのうちより低い用量を限界量とすべきである。2000 mg/kg/日の投与量での暴露量が臨床における暴露量に達しないような稀な状況では、MFDまでのより高い用量を考慮すべきである。

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

2. 薬理試験

安全性薬理試験及び薬力学的試験については、ICH S7A (5) で定義されている。

安全性薬理試験のコアバッテリーには、心血管系、中枢神経系、呼吸系に対する作用の評価が含まれており、ICH S7A及びS7B (5、6) に従って、これらの評価は一般的にヒトに投与する前に行われるべきである。また、正当な理由があれば、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を臨床開発後期に実施してもよい。使用動物を削減するため、インビボで評価する場合には、いずれも、可能な範囲内で、一般毒性試験に組み込んで実施することを考慮すべきである。

さらに、効力を裏づけるためのインビボ及び／又はインビトロにおける薬力学的試験は、目的とする治療標的に対する被験物質の作用機序や効果を調べることを意図している。このような試験は、通常、医薬品開発の探索段階で実施され、通常はGLPに従って行われたい。これらの試験結果は、非臨床試験及び臨床試験の用量設定に役立てることができる。

3. トキシコキネティクス及び薬物動態試験

動物及びヒトの薬物代謝及び血漿タンパク結合データに関するインビトロ試験成績、並びに反復投与毒性試験で使用した動物種における全身暴露データ (ICH S3A : 7) の評価は、通常、臨床試験の前に行われるべきである。毒性試験で使用した動物種における薬物動態に関するさらなる情報 (例えば、吸収、分布、代謝及び排泄) や薬物相互作用の可能性に関するインビトロでの生化学的な情報は、多数の被験者あるいは長期間の投与を行う前 (通常、第Ⅲ相試験前) に入手しておくべきである。これらの情報は、ヒトと動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用できる。

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。このような非臨床試験は、第Ⅲ相試験の前に実施すべきである。1日の投与量が10 mg未満の薬物では、代謝物の非臨床試験を実施するための指標として、投与薬物に関連する総ての物質の暴露量に対する代謝物の割合を10%よりも高く設定することが適切であろう。ある種の代謝物 (例えば、多くのグルタチオン抱合体) には毒性学的な懸念がなく、試験を実施する必要はない。懸念すべき理由がある代謝物 (例えば、ヒト特異的な代謝物) については、個々の事例に応じて非臨床試験での評価を考慮すべきである。

4. 急性毒性試験

従来、急性毒性に関する情報は2種のは乳類における臨床適用経路及び非経口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、これらの情報は、一般毒性試験に用いられる動物種においてMTDを明らかとするために適切に実施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も得ることが可能である (8、9)。

い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ることができ、臨床投与をGLPで実施された適切な反復投与毒性試験によって担保する場合には、非GLP試験から得られたデータでよい。また、急性毒性を評価する上で、致死性を評価指標とするべきではない。

ある特定の状況（例えば、マイクロドーズ試験、第7節）では、急性毒性又は単回投与毒性試験がヒトにおける臨床試験の実施を担保するための主たる毒性試験となることがある。これらの非臨床試験においては、毒性試験の高用量の選択は第1.5節とは異なることがあるが、予定されている臨床用量と投与経路を保証するために適切なものでなければならない。このような試験はGLPを遵守して実施されるべきである。

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用であり、第Ⅲ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。

5. 反復投与毒性試験

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験の期間、治療上の適応及びその範囲に関連している。原則として、2種のほ乳動物（1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、あるいはそれを超えているべきであり、反復投与毒性試験で推奨される最長投与期間を上限とする（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暴露については、第1.5節を参照のこと。

治療上の利益が明らかに示されている状況下では、個々の事例に応じて、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きる。

5.1 臨床開発

通常、2種の動物（1種は非げっ歯類）における最短2週間の反復投与毒性試験（表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。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っ歯類での9ヶ月の反復投与毒性試験によって、通常、6ヶ月以上の期間の臨床試験が支持される。例外については、表1の脚注を参照のこと。

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る（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、もしくは健康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。