

アニマル・ルールに基づく医薬品研究に関する技術ガイドライン（試行）

2023年4月

目次

一、 概要	1
(一) 背景.....	1
(二) 範囲と目的.....	1
(三) 一般的原則.....	2
二、 動物実験に関する一般要求事項	3
(一) 治験薬.....	3
(二) GLPコンプライアンス	3
(三) 実験動物.....	4
(四) 動物福祉、介入および動物の使用管理	4
1. 定期的な獣医ケア	4
2. 臨床状況をシミュレートするための支持的介入.....	4
3. 動物モデルに対する介入（注4）	5
三、 動物モデル.....	5
(一) 動物種.....	6
(二) 病原因子.....	7
1. 病原因子の種類	7
2. 病原因子の病態生理メカニズム	7
3. 病原因子の暴露経路	8
4. 病原因子の曝露量及びその定量測定	8
(三) 動物の感受性と反応性	9
(四) 動物及びヒトにおける疾病の自然史の比較	9
1. 動物疾病の自然史研究	9
2. 動物及びヒトにおける疾病の自然史の比較	10

(五) 医薬品の介入タイミング	11
四、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験.....	12
(一) 実験デザインの一般的な原則	12
(二) 実験デザインの具体的な要件	13
(三) 投与量設計.....	14
五、ヒトでの有効用量の外挿.....	15
(一) 動物およびヒトからPK/PD情報を取得する	16
(二) ヒトでの有効用量の外挿	17
六、アニマル・ルールに基づいて登録された医薬品の市販後の要件.....	19
七、注記.....	21
八、参考文献.....	22
九、別添.....	23
(一) 医薬品開発プログラム	23
(二) 実験報告書.....	24
(三) 動物モデルの基本要素のリスト	25
(四) 適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験の ための要素リスト	26

一、 概要

(一) 背景

致命的または永久的な損傷を引き起こす化学物質、生物学的物質、放射線学的物質、および核物質（Chemical, biological, radiological and nuclear, CBRN）によって引き起こされる重篤または生命を脅かす疾患や病状の治療または予防のための医薬品を開発する場合、人体に対する有効性試験は非倫理的であるか、実地試験（実現不可能）が実現不可能（注1）であれば、医薬品規制当局は、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験（Adequate and well-controlled animal effective study）のデータに基づいて、その医薬品が臨床的有效性をもたらす可能性が高いと判断した場合、その医薬品の上市を承認できる（注2）。このアプローチはアニマル・ルール（Animal Rule）ベースの医薬品登録と呼ばれる。アニマル・ルールに基づく医薬品の登録は、人体に対する有効性試験を実施できないため、期待される使用目的と価値を十分に評価した上で研究を行うべきであり、動物実験の結果に基づいてヒトに対する有効性を予測し、動物を橋渡しすることが必要である。また、予想されるヒトでの有効用量は、動物とヒトの薬物動態（PK）および薬力学（PD）データを橋渡しすることによって外挿される。このガイドラインは、動物モデル、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験、及びヒトでの有効用量の外挿等主要な懸念事項について述べている。

(二) 範囲と目的

このガイドラインは、アニマル・ルールに基づく登録された医薬品に適用する。これらの医薬品の動物に対する有効性試験のデザインと評価に関する一般的な技術指導と参照を提供することを目的としている。

(三) 一般的原則

アニマル・ルールに基づく医薬品の有効性を評価するためには、以下の基本的な条件を同時に満たすことが必要である。(1) 病原因子の病態生理学的メカニズムと、治療または予防のための治験薬のメカニズムが明確であること。(2) 有効性は、少なくとも2種類の動物種で実証されるべきであり、ヒトに対する動物の反応から外挿可能であるべきである。1種類の動物種のみを採用する場合、使用する動物モデルは、人間の反応を適切に予測するために十分に特徴付けられる必要がある。(3) 動物に対する有効性試験のエンドポイントは、人体に対する臨床的有効性に明確に関連しているべきであり、通常は生存率の改善または重篤な症状を予防する。(4) 動物およびヒトにおける治験薬の薬力学および薬物動態試験データまたは情報、ならびにその他の関連データまたは情報は、ヒトでの有効用量の選択をサポートできること。

動物での有効性データの十分性を評価する場合、ヒトでのデータなど、他の関連データを考慮する必要がある。裏付けとなるヒトでのデータには、治験薬の適応症またはアニマル・ルールの承認に基づかない関連適応症の臨床的有効性データが含まれる。当該適応症の臨床的有効性データがアニマル・ルールに基づいて承認された適応症を裏付けるために使用される可能性がある場合、臨床試験を実施できる当該適応症については、従来の登録ルートに従って評価を行い、裏付けとなるヒトでのデータを取得することを推奨する。異なる種類の試験データ (in vitro試験、他の種類の動物試験、ヒト試験など) は、ヒトでの有効性を予測するためのサポートを提供する可能性があるが、アニマル・ルールに基づく医薬品の登録には、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験が必要である。

アニマル・ルールに基づいて登録された医薬品の非臨床薬物動態評価および非臨床安全性評価は、従来の登録ルートの関連技術要件に準拠する必要がある。

アニマル・ルールに基づいて登録された医薬品の臨床安全性研究は、従来の登録ルートに従って実施すべきである。試験に選択される被験者の潜在的な利益は非常に低いため、リスクを慎重に検討すべきであり、健康な

成人を優先し、適切なサイズと構成のヒトでの安全性データベースを上市前に取得する必要がある（注3）。

このガイドラインは、医薬品規制当局の現在の認識と観点のみを表しており、科学の発展、認識の深化、および関連する研究データの蓄積に伴い、継続的に改善され、および適時に更新される。研究計画や研究開発における技術的な問題について、医薬品規制当局と相談するよう研究開発者に働きかける。このガイドラインの使用は、中国の関連法規を遵守し、その他の関連する技術ガイドラインと相互に参照して使用するものとする。

二、動物実験に関する一般要求事項

このガイドラインでの特定の試験には、有効性評価に使用される動物モデルを決定するために使用される疾病の自然史研究（Natural history study）、医薬品上市の有効性の重要な証拠を提供する適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験、ヒトでの有効用量および投与プロトコルの選択のための動物PK/PD試験などが含まれる。これらの試験は、以下の要件に従わなければならない。

（一） 治験薬

適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験、動物PK/PD試験に使用される治験薬は、理想的には、適正製造規範（GMP）に準拠して製造し、薬学研究の基本要件を満たし、将来市場に出回る医薬品と可能な限り一致させる。

（二） GLPコンプライアンス

試験データの信頼性、完全性、および追跡可能性を確保するために、動物の疾病の自然史研究、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験、および動物のPK/PD試験は、優良試験所規範（基準）（GLP）に可能な限り準拠すべきである。

(三) 実験動物

このガイドラインに基づく特定の実験では、未使用の実験動物を採用し、実験動物の年齢、体重、性別構成、健康状態、及び飼育環境を適切に管理する必要がある。実験を開始する前に、実験の目的に応じて実験動物の選択基準と除外基準を決定すべきである。統計解析の要件を満たし、科学的に信頼できる試験結果を得るために、十分な供試動物数が必要である。

(四) 動物福祉、介入および動物の使用管理

動物実験は、実験動物の管理条例、実験動物の品質管理弁法、実験動物の福祉・倫理審査に関するガイドラインなどの関連規定を遵守することが必要である。

1. 定期的な獣医ケア

実験計画は、実験動物福祉に関する要件に準拠し、全プロセスの監督を実施することが必要である。実験中は、適切な鎮静、鎮痛、突然の病気や予期せぬ状態（怪我、ストレス反応など）の治療等、適切な獣医ケアを提供することが必要である。安楽死の科学的基準を確立し、実験の目標に影響を与えない人道的エンドポイントを確立し、死にかけている動物の不必要な苦痛を最小限に抑え、潜在的な実験バイアスを軽減する。データの完全性を確保するために、動物が死亡または安楽死前後に関連する生物学的サンプルを速やかに入手する。

2. 臨床状況をシミュレートするための支持的介入

動物における疾病の自然史研究および動物に対する有効性試験には、支持的介入が含まれる場合がある。提供される支持的介入は、臨床状況を可能な限りシミュレートし、実験で採用される動物種に関係するものでなければならない。パイロット試験または文献に基づいて、支持的介入は、事前に決定された時間計画に従ってすべての動物に、または事前に決定された介入要因に基づいて個々の動物に実施できるが、薬効エンドポイントに対する動物間の介入の違いの潜在的な影響を考慮することが必要である。

動物に対する有効性試験では、支持的介入は、理想的には、治験薬の意図された臨床使用条件と一致し、臨床的に意図される医療介入タイプとタイミングも反映すべきである。また、支持的介入は、用量、投与経路、または使用される特定の医療介入製品の変更など、必要に応じて、人を対象とする治験の標準から使用される動物種に合わせて調整する。

3. 動物モデルに対する介入（注4）

特定の疾患モデル動物に適切な介入を行い、動物がヒトと同様の疾患や症状を現れるようにする。このような看護介入は動物モデルの開発における重要な構成部分である。

動物に対する介入措置（毒性、免疫系に及ぼす影響など）と、治験薬のPKおよび/またはPDの潜在的な影響は、実験デザインおよび結果の分析において考慮すべきである。動物間の介入の違いが試験結果に影響を及ぼす可能性があるため、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験には、この潜在的な干渉を排除するためのプロトコルまたは措置を含めるべきである。

三、動物モデル

信頼できる動物モデルは、医薬品の人に対する影響を科学的に予測し、動物データからヒトでの有効用量と治療計画を外挿するために不可欠である。動物モデルは、ヒトの疾患または症状をシミュレートする充分性、および治験薬に対する適合性に基づいて選定する。理想的な動物モデルは、ヒトと同様の病態生理学的メカニズム、疾患のプロセス、症状、および宿主免疫応答を備えているべきである。

病原因子によって引き起こされるヒト疾患に関する詳細な情報を包括的に提供し、選定した動物モデルに対する既存のデータのサポートを分析して説明する。これらのデータは、文献または歴史的な研究から得られるが、科学的に詳細で、動物モデルの適用可能性を完全に評価できる。各動物モデルの適用可能性の根拠は、医薬品の作用メカニズム、カテゴリー、剤形および投与経路、ならびに動物試験データからヒトでの有効用量および投与プロトコルを外挿する方法に基づいて提供されるべきである。

医薬品併用投与の動物モデルの確立、及びヒトでの有効用量の決定は比較的複雑であり、このガイドラインの範囲外である。

(一) 動物種

選定された動物種は、病原因子への曝露後、ヒト疾患または症状の病理学的特徴をシミュレートし、医薬品の作用メカニズムを反映し、人体に対する医薬品の作用を予測し、ヒトでの有効用量および投与プロトコルを外挿する。

一般に、治験薬の有効性は、少なくとも2種類の動物種で実証されるべきであり、場合によっては、ヒト疾患または症状の関連特性および治験薬に対する人体の反応をシミュレートするために、2種類以上の動物種が必要になる。薬力学的研究が1種類の動物種でのみ実施される場合、使用される動物モデルは、ヒトの反応を十分に予測できるように十分に特徴付けられるべきである。有効性試験が1種類の動物モデルでのみ実施される場合は、このモデルでの検証的試験が必要である。検証的試験は通常、異なる実験室で実施する必要があるが、正当な理由があれば同じ実験室で実施することもできる。関連するヒトでの有効性データによって裏付けられている場合、検証的試験は免除されることも可能である。

(二) 病原因子

1. 病原因子の種類

動物モデルで疾患または症状を誘発するために使用される病原因子は、一般に、ヒト疾患または症状を引き起こすものと同じで、治験薬の有効性の研究に適しているべきである。人体とは異なる病原因子を採用する場合は、合理的な根拠を提出する必要がある。化学的病原因子については、その発生源、純度、処方、濃度、使用条件下での安定性などの情報を明らかにすべきである。生物学的病原因子については、その発生源、継代履歴、調製方法、濃度などの関連情報を明確にし、その選択は、既知の病原因子に基づき、少ない継代で、一般にヒトの疾患に関与することが知られている細菌またはウイルス株を採用する。生物学的病原因子のウイルス株/毒株または血清型がヒトのものとは異なる場合、試験結果及び意図された臨床適応症の関連性を制限したり、試験結果の外挿に影響を及ぼしたりする。放射性物質や核物質については、その種類、発生源、線量などの情報を明確にすべきである。

2. 病原因子の病態生理メカニズム

動物モデルにおける病原因子の毒性または毒性の病態生理学的メカニズムは、ヒトに対する病原因子と類似しているはずである。化学的病原因子の毒性メカニズムには、受容体結合、酵素阻害、細胞内成分との結合などが含まれる。生物学的病原因子の場合、毒性の病態生理学的メカニズムは微生物の病原性の決定要因であり、毒素、侵入を促進する物質、炎症反応を調節する物質、宿主組織と交差反応する物質や宿主による防御を回避するメカニズムなどが含まれる。放射性物質や核物質の場合、毒性メカニズムにはDNA損傷やフリーラジカルの生成などが含まれる。

3. 病原因子の暴露経路

疾患または症状の発症メカニズムが病原因子の暴露経路に依存する場合、動物モデルは、ヒトで予想されるのと同じ暴露経路を採用すべきである。暴露経路が不明である場合、病原因子により引き起こされる疾患または症状が暴露経路と明確に関連していない場合、または動物モデルで再現できない場合、他の代替経路を検討できるが、合理的な根拠を提供する必要がある。

4. 病原因子の曝露量及びその定量測定

理想的には、使用される病原因子の暴露量は、動物モデルにおいて人体に予想され、範囲と重症度を含む類似した疾患や症状を引き起こすべきである。病原因子の暴露経路及び暴露量を詳細に記載すること。ヒトの疾患または症状を引き起こす病原因子の投与量が不明または定量できない場合、試験における病原因子への暴露について詳細に説明すべきである（注5）。

実験条件が再現可能であるように病原因子の送達方法を詳細に説明すべきである。動物モデルの開発から動物の有効性試験までの全過程で、曝露量の一貫性と再現性を確保するために、病原因子の曝露量を定量的に検出するための信頼できる検出方法を確立する必要がある。個々の動物の目標曝露量と実際の曝露量は、通常、絶対値で表示すべきである。例えば、生物学的病原因子への曝露量は、コロニー形成単位（CFU）またはプラーク形成単位（PFU）で表示する。放射線量は、Gyで表示するか、致死量の中央値など、病原因子の毒性または毒力を示す数値で表示する。

(三) 動物の感受性と反応性

選定された動物種は病原因子に敏感でなければならず、病原因子に敏感でない動物種は有効性の研究には適していない。病原因子への曝露後の動物の反応性は、病原因子への曝露後人体によって引き起こされる疾患または症状と同様でなければならない。異なる動物種によって感受性に違いがある可能性があり、この違いにつながる要因を分析する必要がある。宿主の免疫応答がヒトの疾患や症状の発症メカニズムの一部である場合、動物モデルでも同様の役割を果たすべきである。病原因子の宿主範囲が限られているために適切な動物モデルを確立することが困難な場合は、密接に関連する代替の病原因子を採用した動物モデルの研究を実施できる。

(四) 動物及びヒトにおける疾病の自然史の比較

1. 動物疾病の自然史研究

動物疾病の自然史研究とは、動物が病原因子への曝露後、その結果として生じる疾患や症状の発生と進行を理解するために動物を監視する研究を指す。理想的には、動物疾病の自然史研究は前向きデザインを実施し、適切かつ優れた品質管理、記録があり、及び予想される罹患率または死亡率を示す統計的検出力があること。また、潜在的な医薬品の介入タイミング、疾患または症状の主要な判定の要因（動物徴候、試験のエンドポイント、バイオマーカーなど）を特定する必要がある。動物の年齢と性別が疾病の自然史に及ぼす影響に注意を払うべきである。

実験バイアスを軽減するために、動物疾病の自然史研究には同時対照群、即ち病原因子へ暴露していない対照群を含め、ランダムにグループ分けし、可能な限り盲検法を用いる。利用可能な情報および/または予備試験結果に基づいて、研究プロトコルで観察のタイミングと頻度を指定する。観察の頻度は、疾患または症状の経過を説明し、有効性エンドポイントおよび医薬品の介入タイミングを決定するのに十分でなければならない。試験中の観察頻度は、疾患または症状の発生メカニズムおよび経過によって異なる場合がある。動物福祉を確保し、データの損失データに及ぼす影響を最小限に抑えるために、予想される発症や死亡の頃に観察の頻度を増やす。ま

た、動物疾病の自然史研究の結果は、繰り返し実験または他の関連する実験によってさらに確認されるべきである。

2. 動物及びヒトにおける疾病の自然史の比較

臨床症状（症状および徴候、臨床病理学的パラメーター、病理組織の特徴、臓器関与の程度、発症および転帰など）、疾患または臨床症状への曝露からの時間、臨床症状の進行の時間経過と順序、および重症度を含み、選定された動物種とヒトにおける疾病の自然史を詳細に比較する。これらのパラメーターは、病原因子の種類、毒力または致死性、曝露経路、曝露レベル（用量、濃度、時間など）、宿主因子（免疫状態を含む）、及び看護介入など、複数の要因による影響を受ける可能性がある。

関連するヒトのデータが不足している特定のヒト疾患または症状については、ヒトおよび動物モデルにおける疾患または症状の病態生理学的プロセスを慎重に比較する必要がある。

(1) 発症時間

理想的には、動物の疾患や症状の発症までの時間は、ヒトの場合と同じである。曝露経路、曝露レベル、感染微生物の種類などの要因が発症時間に影響を与えるため、動物モデルの開発において考慮すべきである。

(2) 疾患の進行

理想的には、動物モデルにおける疾患または臨床症状の進行（出現順序を含む）は、ヒトの場合と同様であるべきである。異なる場合は、疾患または症状の識別、治療的介入、および治療結果の評価のための時間を確保する必要がある。発症から死亡までの時間が短すぎる場合は、治験薬の有効性評価をより慎重に行う必要がある。疾患や症状の進行に対するさまざまな曝露経路の影響に注意を払うことが必要である。

(3) 臨床症状

未治療のモデル動物における疾患や臨床症状は、ヒトと比較する必要がある。血液学および血液生化学などの実験室パラメータ、病理組織学、肉眼解剖学、転帰（罹患率および/または死亡率）、およびそれらの時間経過を含め、差異を特定し、理由を説明する。ヒトにおける一部の症状（発熱、息切れなど）は、動物では観察または識別が困難な場合があるため、より高度なモニタリング技術が必要になる。

(五) 医薬品の介入タイミング

動物における有効性試験を開始する前に、動物疾病の自然研究に応じて医薬品の介入タイミングを決定する。曝露後予防の適応症については、動物が病原因子に曝露された後、疾患または症状出現前の適切な時間内に投与すべきである。動物は人間の医療行為をシミュレートすることができないため、治療の適応については、疾患や症状が確定する前に介入を避けるための科学的な介入計画を策定することが必要である。

動物モデルで観察された症状が人間の症状に非常に似ており、疾患の進行を予測できる場合、これらの症状は医薬品の介入タイミングになる可能性がある。疾患または症状の特定の臨床症状がない場合、介入のタイミングを決定するためにバイオマーカーを採用できるが、当該バイオマーカーの使用を正当化するには、バイオマーカーとヒトの疾患または症状との相関関係の根拠を提供する必要がある。バイオマーカーの経時的変化と動物の疾患や症状出現との相関関係を解析し、その測定方法と予測能力を明らかにする。

四、 適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験

アニマル・ルールに基づいて登録された医薬品については、動物に対する有効性試験がヒトに対する有効性試験の代わりに使用されるため、適切かつ十分によく管理されたヒトに対する有効性試験の原則を参照する必要がある。試験のエンドポイントは、治験薬が人体に重要な臨床的利益をもたらす、通常は生存率を改善するか、重篤な症状を予防することを実証できる必要がある。

治験薬の作用メカニズム、医薬品の種類、剤形、及び投与経路を考慮し、病原因子の発症メカニズムと医薬品の作用メカニズムを検討すべきである。これらの情報は、動物モデルの選定にとって重要であり、医薬品の安全性または有効性の判断、動物試験結果の解釈、追加試験の必要性の評価、およびヒトでの有効用量と投与プロトコルの選択に使用できる関連バイオマーカーの特定に役立つ。治験薬と同じ治療区分または薬理区分の他の医薬品に関する情報も、動物モデルの選定および試験結果の解釈に役立つ。

(一) 実験デザインの一般的な原則

動物に対する有効性試験は、治験薬の最終的な臨床応用をシミュレートし、ヒトに期待される薬効と同様で、意味のある結果を得るように設計すべきである。適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験により、医薬品の暴露-反応 (Exposure-Response, E/R) の関係を評価できる。

適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験は、ランダム化と盲検化の基本的な要件を満たす必要がある。可変ブロックランダム化を使用して実験バイアスを最小限に抑えることができる。安楽死の基準を事前に設定し、結果の解釈に対する潜在的な影響を分析する。動物ケアの介入および/または安楽死の決定に関与するすべての人員（治験責任医師、獣医師、動物ケアスタッフ、技術者など）は、試験データの収集、評価、または解析解釈の責任者と同様に、盲検化する必要がある。

(二) 実験デザインの具体的な要件

1. 有効性を裏付けるために、非劣性デザインを採用せず、プラセボ対照デザインを採用する。動物モデルの再現性を実証するため、プラセボ対照群で得られたデータは、動物モデル研究または疾病の自然史研究で得られたデータと比較する。

その他の医薬品が同じ臨床適応症で承認され、治験薬と同じ動物モデルに基づいて承認される場合、治験薬とプラセボを除き、当該承認された医薬品を陽性対照として採用して、実験の感度を検出することを推奨する。

2. 適切な病原因子を選択し、合理的な用量と曝露経路を設計する。病原因子が代替曝露経路を採用している場合は、十分な理由を提供すべきである。

3. 合理的な投与経路を採用する。正当な理由がない限り、動物への投与経路は、ヒトへの投与経路と同じでなければならない。薬物投与プロトコルは、比較可能な薬物曝露を提供するために、動物とヒトの間で異なる場合がある。

4. 合理的な医薬品介入計画を立てる。医薬品の介入タイミングを決定するためにバイオマーカーを採用する場合、科学的かつ実行可能な証拠を提供すべきである。

5. 科学的な観察計画を立てる。実験期間中の観察頻度を最適化して、真の治療効果を評価し、起こり得る副作用を検出する。疾患または症状の発症メカニズムに応じて、実験中の観察頻度は異なる場合がある。設定された観察頻度は、動物福祉を確保し、有効なデータを可能な限り取得してデータの損失や影響を減らすのに十分なものでなければならない。実験の期間は、提案されたエンドポイントによって異なり、医薬品中止後に疾患または症状の再発を観察するのに十分なフォローアップ時間を含めなければならない。

6. 定期的な獣医ケア、シミュレートされた臨床支持的介入を含む、合理的な動物ケアおよび介入プログラムを設計する。動物と治験薬のPKおよび/またはPDに対する支持的介入の潜在的な影響を考慮する必要がある。実験に支持的介入が含まれる場合、実験結果は、「支持的介入+医薬品」の有効性が「支持的介入+プラセボ」よりも優れていることを示すことができること。

7. 実験のエンドポイントは、臨床的ベネフィット、通常は生存率の改善または重篤な症状の予防に明確に関係している必要がある。副次評価項目の分析は、疾患または症状の進行および治療効果を理解するのに役立つ。

8. ランダム化手順、欠落データまたは異常データの処理などを含む、適切な統計の有意水準を決定し、前向き統計解析の計画書を作成する。

(三) 投与量設計

投与量設計は、科学的かつ合理的であり、ヒトでの有効用量を選択するのに十分な実験的証拠を提供する。低分子化学品および治療用生物由来製剤の場合、用量設定実験は、動物における医薬品のE/R関係を探索するために最初に実施し、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験の投与量を決定する。用量設定実験では、E/R曲線と最大有効量の決定を容易にするため、適切な勾配の間隔で少なくとも3つの用量群を設定すべきである。最大有効量とは、薬効（生存率など）が増量に伴い最大効果となり、さらに増量を続けても薬効が増加しない最小投与量を指す。適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験では、設計用量に少なくとも1つの最大有効量を含めなければならない。

ワクチンについては、パイロット試験と概念実証実験が必要である。提案されたエンドポイントに基づいて、ワクチンの投与量と意図される免疫応答との関係を確立する。適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験では、ヒトと同様の免疫応答を生み出せるワクチンの接種量を採用すべきである。同様の免疫応答を伴う動物の免疫の用量、経路、および手順は、ヒトのと異なる可能性があるが、合理的な根拠を提供することが必要である。

有効性試験の用量を選択する前に、ヒトと選定された動物種の間での吸収、分布、代謝、および排泄（ADME）の違いを理解すべきである。薬物血中濃度-時間曲線が動物とヒトの間で異なる場合、ヒトでの有効用量をより適切に選択するために、動物に対する有効性試験の投与プロトコルを調整して、ヒトと同様の薬物血中濃度-時間曲線の特徴を得ることが必要になる場合がある。

臨床現場で併用薬が使用される可能性がある場合、併用薬が治験薬の活性/有効性に及ぼす影響を評価し、ADMEの相乗効果または拮抗作用があるかどうかを分析する必要がある。併用薬相互作用があると判断された場合、ヒトでの有効用量の選択への影響に注目すべきである。

五、 ヒトでの有効用量の外挿

ヒトおよび動物のPK/PDデータ、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験からの有効用量、およびその他の関係データまたは情報に基づいて、ヒトでの有効用量および投与プロトコルを外挿する。ヒトでの有効用量を外挿する方法は、以下を含むがこれらに限定されない要因によって異なる。薬物標的、関連適応症の過去の臨床経験、バイオマーカーの適用性、および既存の臨床データにおける薬物安全性の特徴。

(一) 動物およびヒトからPK/PD情報を取得する

医薬品ADME研究は、健康動物と健康被験者で実施し、医薬品の血漿タンパク結合とin vitro薬物相互作用を研究する。創薬の初期段階では、医薬品のクリアランス方式を決定すべきである。医薬品が代謝後にクリアランスされる場合、代謝物を同定し、代謝経路を理解する必要がある。この情報は、臨床で併用薬との潜在的な相互作用を解析し、ヒト間の代謝の相違を予測するのに役立つ。生物学的サンプル中の薬物濃度は、検証済みの測定法を使用して決定すべきである。

適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験では、有効性に関する医薬品の曝露レベルを決定すべきである。モデル動物のPKデータを健康動物と比較して、病原因子によって引き起こされる疾患または症状が治験薬のPKに影響を及ぼすかどうかを確定する。

動物モデルにおいて、PKパラメータとPDパラメータ（有効性エンドポイント、バイオマーカーなど）の相関関係を明確にし、E/R曲線を確立する。PKパラメータには、薬物血中濃度-時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中薬物濃度（ C_{max} ）、最小血漿薬物濃度（ C_{min} ）、定常状態の血漿濃度（ C_{ss} ）および半減期（ $T_{1/2}$ ）などが含まれる。ヒトでの有効用量の選択の根拠としてバイオマーカーを使用する場合、動物およびヒトにおけるバイオマーカーの検出方法および予測性能を明確にする必要がある。ワクチンは通常、一般的な薬物動態研究を必要としない。

ワクチンについては、健康動物と健康被験者を対象に免疫原性試験を実施し、最適な用量、予防接種の手順、防御に必要な時間、免疫持続期間などの重要な免疫パラメーターを取得すべきである。動物モデルにおける免疫細胞マーカー（中和抗体など）とワクチン防御力との相関関係を明らかにすること。

従来の医薬品開発アプローチと同様に、健康被験者を対象とした臨床試験では、様々な用量の安全性、PKまたは免疫原性を評価する。非臨床およびヒトのデータに基づいて、最終的なヒトでの有効用量の選択をサポートするために、ヒトでの有効用量の上限を決定する。

(二) ヒトでの有効用量の外挿

適切な用量外挿法は、治験薬の特定の条件に従って選択し、様々な影響要因を十分に考慮すべきである。

1. 微生物病原体を標的とする抗菌薬、シアン化物や神経毒に対する錯化剤や解毒剤など、薬物の作用メカニズムが宿主に作用せず、病原因子に直接作用する場合、*in vitro*試験データを採用して、治験薬の標的濃度または曝露レベルを予測できる。動物モデルにおける薬物活性に関連するPK/PDパラメータを決定し、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験の用量選択を指導し、ヒトPK/PDパラメータと組み合わせて、ヒトでの有効用量を外挿する。

例えば、抗菌薬について、*in vitro*試験を採用してPD特性を調査し、最小発育阻止濃度（MIC）など薬剤感受性に関する重要な情報を取得し、非臨床試験を通じて、 C_{max}/MIC 、 AUC/MIC 、MIC以上の濃度が維持される時間（ $T > MIC$ ）等薬効に関係するPK/PDパラメータを決定する。

2. 治験薬が他の関係する適応症に使用することが承認されている場合、動物に対する有効用量の選択は、過去のヒトPK/PDデータに基づいて行うことができ、同様に、標的適応症に対するヒトでの有効用量の選択は、動物における薬力学に基づいて行うことができる。例えば、肺炎に対して有効であることが示されている抗菌薬の既存のヒトE/Rデータを使用して、肺ペスト適応症の動物に対する有効性試験の用量選択を指導し、肺ペスト動物モデルにおけるこの用量での医薬品の有効性を評価できる。

3. 適切なバイオマーカーによるヒトでの有効用量を外挿する。バイオマーカーと医薬品の作用メカニズム及び期待される臨床効果（死亡率または重篤な疾患症状の発生率の低下）との相関関係を示し、外挿されたヒトでの有効用量の下で、ヒトバイオマーカーが動物に対する有効性試験において有効量範囲内のレベルに到達できることを決定する。ワクチンの場合、その作用メカニズムに従って、対応する免疫細胞マーカー（体液および/または細胞性免疫応答）を選択できる。

4. 動物における医薬品のE/R関係が確立されているが、ヒトでの有効曝露量を予測するための適切なブリッジング指標（バイオマーカー、AUC/MICなど）がなく、他に代替方法がない場合、動物におけるE/R関係、動物での最大有効量における曝露量、およびヒトでの最高用量における曝露量を十分に理解することを前提として、ヒトのE/R関係は動物の場合と同様であると仮定するのが合理的であり、ヒトと動物の薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} 、 C_{min} 、 C_{ss} など）を直接比較することにより、ヒトでの有効用量を選択するために保守的なアプローチを採用できる。

ヒトのE/R関係が動物のそれと類似しているかどうかは不明な場合、医薬品安全ウィンドウが許す条件下では、選択されたヒトでの有効用量における曝露量は、動物での最大有効量における曝露量を超える可能性があり、理想的には数倍に達することができる。常用量以下の曝露量（Sub-Therapeutic Exposures）の可能性をさらに減らすために、ヒトでの有効用量の選択では、ヒト、健康動物、及びモデル動物における曝露パラメータの変異性も考慮して、ヒトでの最小曝露量が、動物での有効用量における曝露量よりも大きいことを確保する。

ヒトでの有効用量を決定する際には、種間のADMEの違いを考慮すべきである。動物とヒトとのADMEの違いにより、異種間で異なる薬物血中濃度－時間曲線につながる可能性があり、適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験の用量または投与プロトコルは、ヒトと同様の薬物血中濃度－時間曲線を得るために調整することが必要である。動物とヒトの血漿タンパク結合特性の違いを考慮すべきである。選定した動物種の血漿タンパク結合特性がヒトのものと異なる場合は、遊離形薬物曝露量に注目すべきである。

5. 医薬品規制当局と相談した後、PKモデル、PK/PDモデル、生理学的薬物動態（PBPK）モデリング、母集団薬物動態モデルなど、他の方法を採用してヒトでの有効用量も外挿できる。

動物に対する有効性試験およびヒトでの有効用量の外挿の戦略は、まだ探索および開発の段階にあり、継続的に改訂および改善される。

六、 アニマル・ルールに基づいて登録された医薬品の市販後の要件

アニマル・ルールに基づいて販売承認を取得した医薬品は、次の市販後要件の対象となる。

(一) ヒトに対する有効性試験が実行可能かつ倫理的である場合、市販後調査（実地試験など）を実施して、治験薬の安全性と臨床的ベネフィットを評価すべきである。治験依頼者は、実行可能な臨床有効性試験プロトコルを作成し、製造販売承認申請書とともに提出しなければならない。

(二) 医薬品の市販後臨床リスク管理計画を策定し、アニマル・ルールに基づいて市販が承認された適応症に対して追加のファーマコビジランス活動を実施し、医薬品の安全性を確保するために特別なリスク管理措置を講じる。特定の措置には、以下が含まれるが、これらに限定されない。特定の種類のフォローアップ訪問の義務化と記録保持。対応する適応症の処方権限を、特別なトレーニングを受けた施設または医療従事者に限定する。リスクコミュニケーション、教育の計画を作成し、および対応するコミュニケーション教育資料を提供する。

(三) 医薬品の添付文書には、倫理的または実現可能性の理由から、動物に対する有効性試験のデータに基づいてのみ市販がサポートされていることを記載する。医薬品の用法・用量、禁忌症、安全性に関するリスク、副作用、期待されるベネフィット、薬物相互作用などの関連情報を明記する。

(四) 散在する患者情報と治療後の有効性および安全性データを積極的に収集すべきである。

(五) ヒトに対する有効性試験が実行可能かつ倫理的である場合、医薬品の安全性と臨床的ベネフィットを評価するために検証的臨床試験を実施すべきである。検証的臨床試験では、動物に対する有効性試験に対応する治療効果が得られない場合、または安全性に問題がある場合、医薬品規制当局は関連する手順に従ってその上市を取り消すものとする。

七、注記

注1： 一般に、意図的な曝露のヒト試験が倫理的かどうかを判断するのは比較的簡単であるが、ヒトでの実地試験が実行可能かどうかを判断するには課題がある。試験の実現可能性に影響を及ぼす要因は、(1)有病率および/または発生率が低いこと。(2)年間発生率が予測できないこと。(3)アウトブレイクの可能性がある地理的位置が予測できない。(4)重要なインフラがない地域で発生していること。(5)被験者または研究者の安全にさらなる脅威をもたらす地域で発生していること。治験依頼者は、アニマル・ルールの適用可能性について合理的な根拠を示す必要がある。

注2： アニマル・ルールに基づく上市承認は、正式な上市とは異なり、医薬品の研究開発の最終目標としてはならない。市販後の要件が必須である。詳細については、第六の部分参照する。

注3： 上市に必要なヒト安全性に関するデータベースのサイズと構成は、目標適応症、薬物毒性および/または当該医薬品について知られている情報によって決定される。生命を脅かす疾患または症状を治療することを意図した医薬品の場合、当該医薬品が患者に明らかなベネフィットをもたらすことができる場合、より大きな既知または未知のリスクを許容できる。患者の1%に発生する肝不全などの特定の有害反応を95%信頼区間で検出するには、少なくとも300人のデータベースが必要である。可変リスクまたは不明確なリスクの疾患または症状を持つ大量の健康集団に使用することを目的とした予防薬の場合、リスクとベネフィットの評価を裏付けるには、何千もの安全性データが必要である。この集団には許容できる毒性リスクや不明確なリスクがほとんどないからである。上記の安全性データベースの人数は、提案された投与経路、剤形、および処方を採用して、提案された用量、プロトコル、および周期に曝露する個体を指す。

注4： 特定の疾患または症状を研究するためには、関心のある疾患または症状表現を達成するための介入が必要である。例えば、急性放射線症候群の胃腸サブシンドロームをモデル化するためには、サブシンドロームに先行または同時に発生する造血異常を伴う急性放射線症候群の潜在的に致命的な影響を軽減することが必要である。したがって、照射または骨髄移植の際に骨髄の一部を遮蔽するなど、造血性急性放射線症候群を軽減するための介入は、この動物モデルの開発に不可欠である。

注5： 原発事故による人体の被ばく線量のように、人の疾患や症状を引き起こす病原因子の線量が不明な場合、又は被ばく線量を完全に定量化できない場合がある。この場合、関連疾患の治療薬を開発する際には、放射線の種類、発生源、線量と頻度、全身照射と局所照射、及び臨床状況との相関関係など、動物実験における放射線被ばくの方法を詳細に説明すべきである。

八、参考文献

1. Product Development Under the Animal Rule Guidance for Industry. FDA, 2015.
2. Anthrax: Developing Drugs for Prophylaxis of Inhalational Anthrax. FDA, 2018.

九、 別添

(一) 医薬品開発プログラム

アニマル・ルールに基づく医薬品登録は、複雑で反復的な論証プロセスであり、医薬品開発プログラムを策定し、重要な問題について議論する。以下を含むが、これらに限定されない。

- 提案された適応症および治験薬がアニマル・ルールに適用するかどうか。
- 医薬品の意図した臨床使用に関係する動物実験のデザイン。
- 必要に応じて動物疾患の自然史研究の設計を含む、動物モデルの開発と選定。
- 概念実証研究の結果。
- ヒトでの有効用量および投与プロトコルを選択するための提案された方法。
- 適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験の設計。
- データの品質と完全性を確保するための提案されたアプローチ。
- ヒトの安全性データベースの規模と構成。
- 研究が実行可能で倫理的である場合に、安全性と臨床的ベネフィットを実証するための市販後の研究計画またはアプローチ（実地試験）。
- その他の重要な問題。

医薬品開発はデータ駆動型であり、開発計画は、データの収集と解析、予測または期待が変化するにつれて、修正または最適化することが可能である。完全かつ正確な研究資料を提供し、このガイドラインで概説されている推奨事項からの逸脱を説明することは、治験依頼者の責任である。

(二) 実験報告書

このガイドラインに基づく特定の実験の完全な実験報告書には、以下を含むが、これらに限定されない。

- 前向き実験デザインプロトコル（統計解析計画書を含む）、プロトコルの変更、および実験プロトコルの逸脱に関する説明。
- 実験動物の詳細情報、治験薬と対照薬の処方、投与情報など実験デザインの要素を詳細に説明することが必要である。病原因子の特徴、調製及び送達方法などプロセス全体の情報を詳細に記述することが必要である。
- 実験プロセスに関する包括的な説明。
- 実験の各時点で評価される各パラメーターまたは変数の結果、および計画外の看護介入。
- 実験データの解析と解釈、実験プロトコルの変更または逸脱、および実験データの品質と完全性への影響の評価。

(三) 動物モデルの基本要素のリスト

以下は、動物モデルを開発する際に考慮する必要がある基本要素のリストである。治験依頼者は申請する際、選定した動物モデルの次の基本要素と、ヒトの疾患または症状に関する既知の情報と比較し、存在する違いを特定し、これらの違いがデータ分析に影響するかどうかを述べる。

基本要素	動物	ヒト
病原因子		
• 病原因子の種類		
• 病原因子の病態生理メカニズム		
• 病原因子の暴露経路		
• 病原因子の曝露量及びその定量測定		
動物の感受性と反応性		
動物及びヒトにおける疾病の自然史の比較		
• 発症時間		
• 疾患の進行		
• 臨床症状		
医薬品の介入タイミング		
治験薬		
• 作用メカニズム		
• 医薬品の種類		
• 剤形と投与経路		
ヒトでの有効用量の外挿		
• 動物およびヒトからPK/PD情報を取得する		
• ヒトでの有効用量選択のためのPK/PDに関する考慮事項		

(四) 適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験のための要素リスト

適切かつ十分によく管理された動物に対する有効性試験プロトコルには、次の情報が含まれていること必要である。

プロトコルに関する考慮事項		
<ul style="list-style-type: none"> 意図された適応症 		
<ul style="list-style-type: none"> 医薬品規制当局との意思疎通・交流状況 		
<ul style="list-style-type: none"> 実験デザインと治験使用薬の比較可能性 		
研究デザインの要素	記載されているか	論証されているか
<ul style="list-style-type: none"> 対照群 		
<ul style="list-style-type: none"> 実験群の動物数と性別の構成 		
<ul style="list-style-type: none"> 動物の特徴（種属、年齢、体重、動物の出所） 		
<ul style="list-style-type: none"> 実験動物の選択基準と除外基準 		
<ul style="list-style-type: none"> 病原因子の曝露量、曝露経路及び調製 		
<ul style="list-style-type: none"> 医薬品の介入タイミング 		
<ul style="list-style-type: none"> 治験薬の投与量、投与計画及び投与経路 		
<ul style="list-style-type: none"> ランダム化 		
<ul style="list-style-type: none"> 盲検法 		
<ul style="list-style-type: none"> 統計解析計画書 		
<ul style="list-style-type: none"> 治験のエンドポイント 		
<ul style="list-style-type: none"> 安楽死基準 		
<ul style="list-style-type: none"> 観察頻度とスケジュール 		
<ul style="list-style-type: none"> 動物看護介入 		
<ul style="list-style-type: none"> データの品質と完全性を確保するための計画 		

注：「論証済み」：実験プロトコルにおける当該設計の合理性を分析し、必要に応じて、このガイドラインに従って、対応する裏付けとなる証拠を提供する。