

4. 配合剤のための毒性試験

	質問	回答
1	<p>後期開発ステージにある2つ(又はそれ以上)の成分を含む配合剤について、一方の成分が既に承認されている用量/暴露量よりも高くなる場合に、配合剤の毒性試験の実施は重要か。あるいは、既に得られている非臨床データや低用量での臨床経験から、非臨床評価を行うことで十分か。</p>	<p>これまでに2つの成分を併用した臨床経験がある場合は、併用によって毒性学的に大きな懸念を生じないのであれば、一般に、一方の成分の用量/暴露量が増加しても配合剤の毒性試験の実施は推奨されない。この毒性学的懸念の程度は、新たな暴露比、個々の成分の既知の安全性プロフィール、併用投与による臨床経験の程度及びヒトで起こりうる副作用のモニタリングの可能性により決まるであろう。用量/暴露量の増加が毒性学的懸念の原因となる場合には、その懸念を検討するための試験は、通常、配合剤の臨床試験の開始前までに完了しておくべきである。各成分の併用投与による臨床経験がない場合は、ICH M3(R2) 第17節の第4段落を参照されたい。</p>
2	<p>第17節では、「非臨床の胚/胎児発生毒性試験においていずれの成分についてもヒトの発生へのリスクがないことが示されている場合には、個々の成分の特徴から考えて、配合剤とすることでヒトに有害影響を生じる懸念がない限り、配合剤を用いた胚/胎児発生への影響を評価する必要はない。」とされている。この記述は欧州医薬品庁(EMA: European Medicines Agency) ガイダンスと一致するが、米国食品医薬品局(FDA: Food and Drug Administration) ガイダンスとは一致していない。FDA ガイダンスでは、「上市薬や新規成分</p>	<p>ICH ガイダンスの記述は3極の合意事項であり、当該トピックについて現時点での各規制当局の推奨事項を反映している。</p>

	<p>について、既に、重篤な胚/胎児発生毒性リスクを有する（例えば、上市薬がFDA薬剤胎児危険度分類基準のD又はXに分類されている）ことが知られているのでなければ、配合剤の胚/胎児発生毒性試験を実施すべきであるとされている。ICHガイダンスが、このような違いがある各地域のガイダンスの上位に位置づけられることを明確にしたい。</p>	
3	<p>現行のガイダンスでは、「臨床での十分な併用投与経験」がある後期開発ステージの配合剤について、毒性的に大きな懸念がない限り、配合剤としての毒性試験は、一般的に必要ないとされている。「臨床での十分な併用投与経験」とは何を指すのか。特に、配合剤の毒性試験を実施することなく、どのようにして臨床での「十分な」併用投与経験が得られるのか。このガイダンスは併用投与経験がある市販後の製品のみに適用されるようにもみえるが、そのような解釈でよいか。</p>	<p>第17節は、市販後の製品のみ適用されるものではない。ICH M3(R2)において、臨床での十分な併用投与経験とは、第Ⅲ相臨床試験あるいは市販後のデータがあることと定義されている。十分な臨床試験は、併用投与が行われる通常の臨床診療の結果として得られる。後期開発ステージにある2つ以上の成分の併用投与は、高血圧、糖尿病、HIV、C型肝炎及びびびがんなどに対する標準治療又は併用療法への付加療法として、臨床開発の多くの治療領域で一般的に行なわれている。</p>
4	<p>用量が固定されていない配合剤において、成分の一つが、すでに複数の品目が承認されている薬効クラスに属するのであれば、そのクラスの個々の同種同効薬について配合剤の毒性試験を実施する必要があるか。</p>	<p>一般に、配合剤の毒性試験は、特定の薬剤を意図して配合する場合（同一包装又は単一投与剤型）、あるいはその薬剤の製品情報において他の特定の薬剤との併用が推奨される場合に適用される。ガイダンスでは、この質問に述べられているような状況での、配合剤の毒性試験について言及していない。ある薬物との併用に特別な懸念がある場合には、その薬物を用いた配合剤の毒性試験を実施すべきである。薬物のクラスに関連して懸念となる理由があるならば、その同種同効薬の中の代表的な薬物を用いた配合剤の毒性試験が参考となろう（質問3の回答を参照）。この</p>

		<p>場合には、試験に用いた薬剤の選択の根拠を示すべきである。</p>
5	<p>配合剤の毒性試験を実施する場合に、用量、期間及び検査項目をどのように設定すればよいか。</p>	<p>ICH M3(R2) は、主に、医薬品の臨床開発に関連する非臨床試験の実施時期や期間について言及している。臨床試験の実施ために配合剤の毒性試験が必要な場合、投与期間は 90 日間（この期間は製造販売承認も支持する）を最長として臨床試験期間に相当する期間とすべきである。臨床使用期間によっては、製造販売承認のために、より短い期間の毒性試験でもよい。特定の毒性学的懸念を明らかにすることを目的とした配合剤の毒性試験を実施する場合は、個々の薬剤の使用経歴に基づいて、その懸念を適切に検討できる投与期間とすべきである。</p> <p>配合剤の毒性試験では、一般毒性試験で用いられる標準的な検査項目だけでなく、個々の薬剤の薬理学的、毒性学的及び薬物動態（PK：Pharmacokinetics）学的プロファイルに関する知見や利用可能な臨床データから予期される既知の毒性について、その相加及び相乗効果を評価できる検査項目を設けるべきである。実験デザインの詳細（すなわち、動物種の選択、投与用量及び投与頻度の妥当性）については本ガイドランスの適用範囲外であるが、投与用量は、懸念となる原因についての検討が可能で、臨床での暴露量との適切な暴露比を与えるものとするべきである（例えば、早期開発ステージにある 2 つの成分を用いた試験実施時）。</p>
6	<p>複数（例えば、3 つ以上）の成分の併用投与に懸念がある場合、毒性試験において複数の成分の併用をどのように評価すべきか。</p>	<p>3 つ以上の成分を用いる配合剤の毒性試験は、その実施や解釈が複雑となることもあるため、一般に、初期の試験では 2 つを超えない成分の配</p>

		<p>合について評価することがより現実的である。追加試験については、初期の試験の結果次第であり、個々の事例に応じて、また、適切な規制当局との協議を踏まえて、考慮すべきである。</p>
7	<p>副作用を軽減する目的で、他の成分を加えた配合剤を開発する場合、そのような配合剤は臨床又は非臨床の薬理試験によって評価されるであろう。これらの薬理試験は配合剤の毒性試験の代わりとなるか。</p>	<p>配合剤の毒性試験が必要である場合には、抗悪性腫瘍剤を除いて(ICH S9 参照)、一般に、配合剤の薬理試験で置き換えることはできない。配合剤の毒性試験の目的は、ヒトに対して予測できないような危険を引き起こす可能性のある毒性を評価することである。これらの毒性のエンドポイントは、通常、薬理試験では十分に評価されない。配合剤の毒性試験を必要としない状況については、ガイダンスの第17節で述べられている。</p>
8	<p>第17節では、配合することでの発生リスクが懸念され、配合剤の胚/胎児発生毒性試験が必要となる場合には、製造販売承認申請前に実施すべきとされている。臨床試験に妊娠可能な女性を組入れる前までに、配合剤の胚/胎児発生毒性試験を実施する必要があるか、明らかにしていただきたい。</p>	<p>ガイダンスに述べられているように、配合剤の胚/胎児発生毒性試験は製造販売承認申請前に実施すべきである。配合剤の胚/胎児発生毒性試験が完了する前に妊娠可能な女性を臨床試験に組み入れる場合には、第11.3節に概略を示したように、インフォームドコンセントを含めて、胚又は胎児への意図しない暴露によるリスクを最小限にするための適切な予防策をとるべきである。</p>
9	<p>ICH M3(R2)「1.3 ガイダンスの適用範囲」では、「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、最速かつ迅速な医薬品開発が行われることが必要である。」とされている。一方、ICH M3(R2)「17. 配合剤のための非臨床</p>	<p>一般に、臨床的に意味のある条件下において、特段の懸念となる理由がないのであれば、末期がん、結核及び HIV 治療薬について配合剤の毒性試験は必要ないとの考えは容認できる。また、C 型肝炎治療のための抗ウイルス薬についても、通常、配合剤の毒性試験は必要とされない。さらに、現在のところ効果的な治療法がない重篤な疾病や生命を脅かす疾</p>

	<p>試験」では特に述べられていないが、一般に、特段の懸念となる理由がないのであれば、末期がんや HIV 治療薬について配合剤の毒性試験は必要でないと考えられている。この点を確認したい。また、最近通知された FDA の HCV ガイドラインにあるような HCV 治療薬や、標準的な臨床診療としてカクテラ療法が用いられる治療領域においても同様の考えでよいか。</p>	<p>病に対して、薬物の配合が標準的な臨床診療である場合には同様なアプローチが適用できよう。</p>
10	<p>少なくとも成分の 1 つがバイオテックノロジエ応用医薬品である配合剤の場合に、「17. 配合剤のための非臨床試験」は同様に適用されるか。あるいは、「1.3 ガイダンスの適用範囲」で示されているように、試験の実施時期に関する適用となるのか。また、後者である場合に、推奨される試験の種類や必要性について、どのガイダンスが適用されるのか。</p>	<p>バイオテックノロジエ応用医薬品について、適切な非臨床安全性試験は ICH S6(R1) に従って決定されるべきである。しかし、そのガイダンスでは配合剤の毒性試験に関して言及していない。バイオテックノロジエ応用成分とそうでない成分を配合する場合、配合剤の非臨床試験のデザインやその実施可能性は複雑であり、個々の事例に応じて考慮すべきである。そのような試験の根拠については、ICH S6(R1) や ICH M3(R2) の原則に基づき、科学的な妥当性が明確に示されるべきである。</p>
11	<p>配合剤開発における妊娠可能な女性の組入れに関する考察で、「…、個々の成分を用いた試験において胚/胎児発生へのリスクが示されている場合には、ヒトの発生に対する有害影響の可能性がすでに同定されていると考えられるので、配合剤を用いた試験は推奨されない。」とされている。「胚/胎児発生へのリスクが示されている」とはどのような場合か。配合剤に関する FDA のガイダンスでは、薬剤胎児危険度分類基準の D 及び X の化合物がこれに相当するとされている。ICH においても同様か。</p>	<p>胚/胎児発生へのリスクを示す所見としては、意味のある暴露比（臨床暴露量の約 10 倍以内）で観察された生殖に関する有害影響や、薬物の薬理作用に直接関連した生殖に関する有害影響などがある。このような場合には、既に患者に対する重大なリスクが同定されていることから、たとえ配合剤を用いた試験で増強作用がみられたとしても、その有害影響を最小化するための患者への注意喚起に変更はないであろう。したがって、個々の成分のうちの 1 つが胚/胎児発生へのリスクを示すのであれば、配合剤の生殖発生毒性試験は推奨されない。この情報は、薬剤胎児</p>

		<p>危険度分類基準に関わらず、リスクコミュニケーションの一部として患者や医師にとって有用なものとなる。例えば、一方の成分の試験において、臨床暴露量の10倍程度で胎児死亡又は奇形が示された場合に、たとえそれが1種の動物のみで観察されたとしても、その情報が当該医薬品の添付文書に記載されているのであれば、配合剤の試験は必要ではない。</p>
12	<p>第17節では、薬理試験や、薬力学的又は薬物動態学的な薬物相互作用試験について言及されていない。これらの試験の実施の必要性和その時期について示していただきたい。</p>	<p>個々の薬物の薬力学的活性や、CYP450への影響も含めた薬物動態学的プロファイルに関する知見は、配合される前までに得られているであろう。薬力学的相互作用の可能性については、個々の成分の、又は配合時における非臨床及び臨床経験に基づいて予測されることから、非臨床での薬力学的相互作用に関する試験は必要ではない。薬理学的な情報から、毒性に繋がるような相互作用の可能性が示されるのであれば、配合剤の非臨床毒性試験が必要となる。</p> <p>薬物動態学的相互作用に関する懸念については、初回投与量を個々の薬物で適切と想定される用量よりも下げるとか、又は臨床で薬物動態学的な薬物相互作用試験を行うことによっても対応できよう。</p>

5. 安全性薬理

	質問	回答
1	<p>ICH M3(R2) では、安全性薬理の <i>in vivo</i> での評価は、可能な範囲内で、毒性試験へ組み込んで実施することを考慮すべきとしている。これは、一般毒性試験の一部分として実施された安全性薬理の評価が、独立して実施された安全性薬理試験の評価よりも詳細でなくとも容認できるといふことか。</p>	<p>そうではない。一般毒性試験の一部分として実施された安全性薬理の評価にも、独立して実施された安全性薬理試験と同様の厳密さが求められる。手法が適切に評価されているならば、最新の技術を用いることとできる。</p>

6. 早期探索的臨床試験

	質問	回答
1	<p>早期探索的臨床試験を片性で実施する場合に、必要となる拡張型単回投与毒性試験を両性で実施する必要があるか。</p>	<p>早期探索的臨床試験は本格的な開発を前提として実施するものでない。したがって、片性のみで探索的臨床試験を実施しようとする場合、単回投与毒性試験はその性に限ることができる。しかし、性に特異的でない毒性の同定やその特徴を明らかにする際に、通常は、両性でみられた影響を合わせて評価することから、質問のようなケースでは、投与翌日の検査に供する群あたりの動物数を増やすべきである。片性を用いた拡張型単回投与毒性試験における動物数は、投与翌日の検査では15匹群(げっ歯類)又は5匹群(非げっ歯類)、14日目の検査では7匹群(げっ歯類)又は3匹群(非げっ歯類)とすべきである。</p>
2a	<p>アプローチ3、4及び5の違いを明確にしていきたい。</p>	<p>アプローチ3は、単回投与臨床試験であり、MTD、MFD又は限界量までの用量を用いたげっ歯類及び非げっ歯類の拡張型単回投与毒性試験の実施が必要となる。</p> <p>アプローチ4は、反復投与臨床試験(14日まで)であり、早期探索的臨床試験においてヒトで予測される暴露の倍数を基に用量が設定された14日間毒性試験(げっ歯類及び非げっ歯類)の実施が必要となる。両動物種で毒性がみられない場合、最高臨床用量は、動物試験での最高用量における両種のうちいずれか低い方の暴露の1/10を超えない用量が推奨</p>

される。毒性が認められた場合には、後述の2bの回答を参照のこと。

アプローチ5は、反復投与臨床試験（14日まで）であり、MTD、MFD又は限界量までの用量を用いたげっ歯類の14日間毒性試験、及び非げっ歯類がげっ歯類よりも感受性が高くないことを示すための非げっ歯類のいわゆる確認試験（少なくとも、早期探索的臨床試験と同等の期間）の実施が必要となる。この場合、早期探索的臨床試験における適切な最大暴露は、毒性試験での所見によって決定されるべきである。

このように、アプローチ4と5は、その実施のために必要となる非臨床毒性試験が標準的な試験法からどのように変更されているか、また、どのように臨床暴露の上限が設定されているかについて違いがある。アプローチ5では、おそらく、アプローチ4よりも使用される薬物量が少ないが、安全性リスクの同定において、げっ歯類に負うところが大きい。アプローチ4は、げっ歯類と非げっ歯類の重みづけが等しいが、いずれの動物種においても標的臓器毒性を同定できないことがある。この場合には、適切な安全域が存在するという知見があれば、臨床試験を実施できる。

一連の例示は、早期探索的臨床試験のアプローチが柔軟性に富んでいることを示しており、試験実施者はその目的にかなう最適な試験を実施できる。ここに示したアプローチは、あくまでも一例であって、試験実施者は代替法を提案することもでき、必ずしもそれが提示されたアプローチ

2b	<p>アプローチ4では、アプローチ3や5よりも最高臨床用量の設定がより厳しくなっているが、その理由について説明していただきたい。</p>	<p>次のうちの一つに合致する必要はない。</p> <p>アプローチ4は、いずれの動物種においても、第1.5節で述べられている標準的な高用量の設定基準 (MTD、MFD、50 倍の暴露比又は限界量) に依らない唯一のアプローチである。</p> <p>アプローチ4では、げっ歯類及び非げっ歯類の試験での高用量が、ヒトで予測される暴露量の数倍を目安に設定されている。したがって、いずれの動物種においても第1.5節で推奨されている高用量は適用されない。これはアプローチ3や5と対照的であり、アプローチ3では両動物種で、また、アプローチ5ではげっ歯類において、標準的な高用量の設定基準が適用される。この標準的な高用量の設定基準を適用することによって、アプローチ3及び5では、ヒトで発現するかもしれない毒性を見落とす可能性は少なくなろう。</p> <p>アプローチ4では、いずれの動物種においても暴露の数倍を目安に高用量が設定されていることから、ヒトで生じる可能性のある毒性を同定できないこともあろう。この場合には、臨床でのモニタリングを行う上で懸念すべき用量制限毒性が明らかとなっていないことから、臨床暴露量の上限をより慎重に設定すべきであろう (例えば、いずれかの種での低い方の暴露の1/10)。1種において毒性が同定された場合には、臨床暴露量の上限は、毒性を示した動物種から得られたNOAELでの暴露量、又は、毒性を示さなかった動物種におけるNOAEL (訳注：ここでは最高用量と</p>
----	--	--

		<p>同義)の暴露量の1/2のいずれか低いほうに基づいて設定される。この場合、アプローチ4での臨床暴露量の上限は、両動物種で毒性が認められなかったケースよりも高く設定することができる。アプローチ4における臨床暴露量の上限は、それが毒性に基づく場合には、アプローチ5での臨床暴露量の上限と同様である。アプローチ4において、両動物種で用量制限毒性が示された場合には、第1.5節で推奨されている毒性試験の最高用量の要件を両動物種ともに満たしており、最高臨床用量は、第I相試験のために用いられる標準的なリスクアセスメントに基づいて、臨床でのMTDを検討することができる。</p>
2c	<p>毒性がみられた場合に（例えば、アプローチ3及び5）、臨床での最大許容用量（NOAEL又はNOAELの1/2の暴露）の設定が通常とは異なる理由を説明していただきたい。なお、通常では、(1) 毒性が重篤でなく、又は、モニターできる場合に、NOAELの暴露量を超えて臨床用量を設定することは認められており、(2) 毒性が重篤で、かつ、モニターできない場合には、一般に、NOAELの1/10の暴露量が最高臨床用量の上限とされている。</p>	<p>ICH M3(R2) 第1.5節や第5節で示されている標準的な毒性試験に比べて、非臨床試験についての要件が限定されることから、早期探索的臨床試験における最大暴露量は、標準的な第I相試験と比較して、より厳しく制限されている。例えば、アプローチ3においては、標準的な最短2週間の試験ではなく、拡張型単回投与毒性試験が推奨されており、非歯類の試験は、実際には確認試験としての位置づけであって、NOAELを決定するための動物数を用量あたり3匹までとすることができる（表1及びアプローチ5を参照）。NOAELの根拠となる毒性が重篤でなくモニターできるのであれば、最大臨床暴露量は、NOAELでの暴露量の1/2までが許容され、一方、そうでない場合には、用量制限毒性の特徴に基づいて、適切な暴露比を設定することが必要であろう。</p>

<p>3 早期探索的臨床試験での最大臨床暴露量を検討する際に、アプローチ3及び5において、MFDをMTDと同様に扱う理由を説明していただきたい。いずれの動物種でもMFDで毒性が観察されない場合には、アプローチ4の両動物種で毒性がみられない場合と同様（すなわち、臨床暴露量の上限を最高用量での暴露の1/2ではなく1/10）に扱うべきではないか。</p>	<p>毒性試験の最高用量としてMFDが用いられた場合には、より高い用量や暴露について検討することができない。最高用量としてMFDを用いて毒性がみられないのであれば、限界量で毒性が同定されない場合（すなわち、限界量がNOAEL）と同様であり、最大臨床暴露量をNOAEL（訳注：ここではMFD）でのAUCの1/2までとすることができ（第1.5節及び本Q&A「1. 毒性試験のための限界量」の回答9を参照）。早期探索的臨床試験のコンセンサスの下で十分な臨床試験を遂行するためにも、最高用量がMFDであっても臨床暴露量の上限を最高用量での暴露の1/10とする必要はない。一方、アプローチ4において毒性が同定されない場合には、より高い用量で動物試験を実施し、薬物の毒性プロファイルを明らかにすることが可能と考えられることから、より厳しい安全限界の設定が推奨される。</p>
<p>4 ICH M3(R2)では早期探索的臨床試験で容認される最高用量（最大暴露量）の設定について助言しているが、標準的な第I相試験や臨床開発試験での最高用量の設定にはほとんど言及していない。標準的な第I相試験での最高用量についても、早期探索的臨床試験（ICH M3(R2)表3）で示されている原則に基づいて設定することは可能か。</p>	<p>非臨床試験のパッケージがICH M3(R2)第5.1節で示されている一般的な推奨要件を満たしているのであれば、標準的なリスクアセスメント（例えば、所見の回復性の有無やモニターの可否、適応疾患の重篤性、臨床試験での有害作用など。ICH M3(R2)第6節及び各極のガイダンスを参照）に基づいて、臨床開発の第I相試験における最高臨床用量を設定することができる。この方法によれば、通常は、早期探索的臨床試験で推奨されるものよりも高い臨床用量が可能となるであろう。しかしながら、第I相試験の最高臨床用量をより低く設定してもよい（例えば、早期探</p>

		<p>索的アプローチで示された原則に基づいて)。</p>
5	<p>バイオテックノロジー応用医薬品について、早期探索的臨床試験を行う場合の適切な開発戦略について説明していただきたい。</p>	<p>早期探索的臨床試験のアプローチは、バイオテックノロジー応用医薬品についても適用することができる。バイオテックノロジー応用医薬品は多様な分子構造や標的（例えば、ペプチド、ポリペプチド、治療タンパクやモノクローナル抗体）を有している。バイオテックノロジー応用医薬品の早期探索的臨床試験のデザインやその実施のために必要な毒性試験については、ICH S6(R1) で示されているその特殊性を考慮すべきである。これには、暴露期間、動物やヒトでの免疫原性の可能性、標的に対する薬力学的機序によって用量制限毒性が発現する可能性があるがある。ICH S6(R1) では、早期探索的臨床試験アプローチについて、適切な規制当局と議論することを推奨している。</p> <p>例えば、モノクローナル抗体のようなバイオテックノロジー応用医薬品は、げっ歯類において活性を示さないことがあり、このような場合には、唯一の適切な動物種として非ヒト霊長類を毒性試験に用いることから、げっ歯類での毒性試験と非げっ歯類での確認試験によって実施が認められるアプローチのような方法を適用することはできないであろう。また、バイオテックノロジー応用医薬品の標準的な毒性試験において、通常、高用量は、MTD や MFD（これらがより低いのであれば）又は限界量ではなく、数倍（すなわち、最大臨床暴露量の 10 倍）の暴露に基づいて設定されている。したがって、アプローチ 4 で推奨されている高用量は、バイオテックノロジー応用医薬品で標準的に推奨されるものと実質的な相</p>

6	<p>100 µg 以下の用量を用いる早期探索的臨床試験のアプローチの 1 及び 2 において、経口投与では動物種間の暴露量の換算を体表面積 (mg/m²) で行うのに対して、静脈内投与では体重 (mg/kg) に基づく理由を説明していただきたい。</p>	<p>差はない。</p> <p>投与される薬物が微量であることを考慮すると、静脈内投与において、体重換算 (mg/kg) に基づいて設定される NOAEL の 1/100 の用量は、リスク軽減の面からも、十分に慎重なアプローチとなっている。経口投与においては、静脈内投与と比べて、より慎重なスケールリングファクターを用いることが適切と考えられ、マイクロドーズ試験での用量比の決定には、静脈内投与では体重換算 (mg/kg)、経口投与では体表面積換算 (mg/m²) が用いられる。経口投与では、動物種間で吸収が異なる可能性が高く、したがって、静脈内投与で用いられる体重換算 (mg/kg) ではなく、より慎重な体表面積換算 (mg/m²) が用いられる。</p>
7	<p>ガイダンスではアプローチ 1 について以下のように述べられている。</p> <p>a) 「総投与量は 100 µg 以下 (投与間隔の制限なし) かつ、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>また、一方では、以下のようにも述べられている。</p> <p>b) 「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。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) とすることができる」</p>	<p>動物における NOAEL の 1/100 は臨床用量を制限する基準の一つである。記述 b) については、用量に基づいた臨床との暴露比ではなく、マイクロドーズアプローチのための動物試験での限界量について言及したものである。</p>

	<p>暴露比をNOAELの100倍、又は1000倍のいずれとすべきか明らかにされた い。</p>	
8	<p>ポジトロン断層撮影 (PET) トレーサーについて、アプローチ1及び2では 経口又は静脈内投与でのTKは必要ないことを確認されたい。</p>	<p>臨床でのマイクロドーズ試験を実施するのに必要な非臨床毒性試験は、 その試験が静脈内投与で実施されないのであれば、全身暴露が生じてい ることを示すために、TKの評価を行うべきである。しかし、PETトレ ーサーによっては、臨床での用量は極めて微量であり、このような場合 には十分なTKプロファイルを得ることは可能ではないであろう。</p>
9	<p>早期探索的臨床試験において、必要となる原薬・製剤、製造工程及び品質の 管理 (CMC : Chemistry, Manufacturing and Control) について説明していただ きたい。</p>	<p>ICH M3(R2) では、早期探索的臨床試験で必要となるCMCについて言及 していない。規制当局からの助言や各極のガイダンスを参考されたい。</p>
10	<p>変異原性を示す可能性のある不純物の評価 (例えば、構造活性相関 (SAR : Structure-Activity Relationship) あるいは試験の実施) は早期探索的臨床試験 を実施するために必要か。</p>	<p>被験物質はCMCの観点から適切なものとすべきである。アプローチ1 及び2 (マイクロドーズ試験) では、親化合物や不純物のSARや遺伝毒 性試験は推奨されていない。より高い用量で長期投与される他の早期探 索的臨床試験のアプローチについては、利用可能な変異原性不純物に関 するガイダンスに従うべきである。</p>

7. 生殖毒性

	質問	回答
1a	<p>後注の 4：予備的な胚／胎児発生毒性試験での「十分な用量段階」について説明していただきたい。これは母動物に対する毒性が少なくとも 1 用量で認められることを意味するのか。生存胎児が 1 又は 2 つの用量段階でしか得られなかった場合も十分であるか。</p>	<p>予備試験についても、最終的な胚／胎児発生毒性試験と同じ用量設定基準を用いるべきである (ICH S5(R2) 参照)。</p>
1b	<p>後注の 4：文中では「1 群当たり最低でも 6 匹の母動物」としている。これは最低でも 1 群あたり 6 腹の評価が必要ということか。</p>	<p>そうではない。妊娠雌動物で同腹児の全てが失われることもある。妊娠が予想される雌動物の数が 1 群当たり最低 6 匹となるようにして投与を開始し、生存した全腹で評価する。</p>
2a	<p>男性のみを適応とする医薬品について、胚／胎児発生毒性試験は必要か。また、薬物や代謝物が精液中へ移行しないことを示すことは必要か。</p>	<p>ICH M3 (R2) では、男性のみを使用予定の医薬品の胚／胎児発生毒性試験には言及していない。男性のみを適用とする医薬品の胚／胎児発生毒性試験については、個々の事例に応じて考慮すべきである。</p>
2b	<p>生殖に対するリスクが評価されるまで、男性のみの臨床試験において避妊を行うべきか。</p>	<p>生殖及び発生に対するリスクについて言及できるようになるまで、通常、男性での避妊は実施される。</p>

8. 幼若動物試験

	質問	回答
1	<p>懸念される特定の問題に対処するため、幼若動物を用いた毒性試験を行う場合、適切な投与期間について説明していただきたい。</p>	<p>幼若動物を用いた毒性試験の具体的なデザインについては、ICH M3(R2)の適用範囲外である。しかし、一般に、このような試験の期間は、対処すべき毒性や関連する器官系、及び先行する試験から得られた情報によって決まるであろう。試験のデザイン及び期間は、その医薬品が、対象となる患者集団において発達中の器官系に影響を及ぼす可能性について明らかにするものでなくてはならない。</p> <p>動物の使用を減らすために、通常の反復投与毒性試験や、児が十分に薬物暴露されている出生前及び出生後の毒性試験に発達指標を組み入れることによって、懸念される特定の問題を評価できる場合もある。</p>
2	<p>2種の動物を用いた試験の実施が必要となる場合を明確にする必要がある。ガイダンスでは、「幼若動物での毒性試験が必要な場合は、通常、適切な1種の動物種で十分であると考えられ、可能であればげっ歯類を用いることが望ましい」とされている。別の動物種を用いる2番目の試験の実施が科学的に妥当と考えられる事例の多くについて予め提示することは困難であろうが、逆に、合理的な理由とならない例について示していただきたい。</p>	<p>成人のデータがない場合（すなわち、小児のみの適用）、又は、発達に関して多くの懸念事項があり、1種の動物種だけではその懸念について適切に対処できない場合を除いて、2種を用いた幼若動物試験が推奨されることはないであろう。単に、新規性が高い薬物という理由や、1種の幼若試験において認められた毒性所見を確認する目的、又は、行動に対する影響が既知若しくは予測しうる薬物について、さらにその影響を検討する目的で、2種類の動物を用いた幼若試験を実施する必要はない。</p>

<p>3 小児のみの適用の場合に何が必要であるか明らかにしていただきたい。成人のデータが全くない場合に、小児集団での PK 試験を実施するための幼若動物試験は必要ないか。また、2 種類の動物は必要ないか。</p>	<p>一般に、たとえ当該医薬品が成人での開発を意図していない場合、成人被験者でのデータやその実施根拠となる非臨床データ（2 種）は小児の臨床試験の前までには利用可能であろう。ICH M3(R2)「12. 小児における臨床試験」では、成人での臨床試験が小児の臨床試験に先行して実施され、さらに、幼若動物を用いた毒性試験が小児集団での短期の PK 試験を実施するために重要ではないと考えられる場合の、一般的な推奨を示している。しかし、成人でのデータがなく、医薬品が小児患者のみを対象として開発されるのであれば、小児の PK 試験を実施するためには 2 種における幼若動物試験の実施が適切であろう。</p>
--	--