

「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

6. 早期探索的臨床試験

	質問	回答
1	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。	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。
2a	アプローチ3、4及び5の違いを明確にしていきたい。	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。 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数倍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。</p> <p>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。</p> <p>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改変されているか、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ろう。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。</p> <p>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</p>
--	--	---

		<p>チのうちの一つに合致する必要はない。</p>
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>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>

		同義)の暴露量の1/2のいずれかが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。
2c	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。	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、非げっ歯類の試験は、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。

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。	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る（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プト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。
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。	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

		索的アプローチで示された原則に基づいて)。
5	<p>バイオテ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などがある。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 5 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（これらがより低くないのであれば）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>

		違はない。
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>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アップ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>

M3(R2) 非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス < < 早期探索的臨床試験 > >

	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。	
8	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。	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。
9	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。	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。
10	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。	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。