

M3 (R2) IWG:

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

佐神文郎

エーザイ(株)

ICH Japan Symposium 2010

2010年12月2日 津田ホール

ICH M3(R2) IWG 進捗状況

- 検討期間: 2010年ー2011年～2013年
- 活動: Emailと電話会議 (Webミーティング)
- 検討予定の主なトピックス:
 - **Limit dose、代謝物/ADME、探索臨床試験、配合剤等**
- Webミーティング:
 - **10月4日、8日、14日に開催**
 - **今後12月10日～3月17日に計8回開催予定。**
- 進捗状況: Limit DoseのQ&A案をほぼ合意
- FTFミーティング: 2011年6月9-10シンシナチ会議

Limit Dose(投与量の限界量)のQ&A案(1)

Q1:

臨床における50倍の暴露量比の定義は？その算出方法と暴露量(第I相試験の最高用量あるいは予想される薬効用量での暴露量)。

回答:

一般に暴露量比は、毒性試験における最高用量と予想される薬効用量におけるグループ/コホートの平均AUC値を用いて計算される。個々の臨床試験をサポートするための主たる非臨床試験でこの暴露比が最高用量で満たされることが必要。

Limit Dose (投与量の限界量) のQ&A (2)

Q2:

50倍曝露のアプローチで、毒性試験で毒性がなく、臨床用量が許容される限界量(動物試験の最高用量における曝露量の1/50倍量)まで拡大され、また、ヒトに悪影響がない場合、臨床用量をさらに拡大することは可能か?

回答:

- 短期の臨床試験(例えば14日間)の用量は、動物試験のNOAELにおける曝露の1/10倍量、あるいはヒトに副作用が起こる量のどちらか少ない方の量まで慎重に増加することが可能(探索臨床試験のアプローチ4と同じ)。
- 長期の臨床試験は、一般に50倍の曝露マージンを確保する用量に限定される。

Limit Dose(投与量の限界量)のQ&A(3)

Q3:

50倍曝露量ルールを適用して投与量を設定した毒性試験で、毒性が一種の動物だけに認められ、それが用量制限毒性ではなかった場合、臨床試験における投与の条件は何か？

回答:

- 臨床試験では毒性試験の無毒性量に基づいて、投与量を漸増できるかもしれない。
- この場合、投与量は50倍マージンで制限されないが、標準的なリスク評価(例えば、変化の回復性やモニター可能性、適用疾患の重篤性、臨床試験での有害事象など)に基づいて設定すべきである。
- なお、米国で臨床第Ⅲ相試験を実施するための例外について注意すること。

Limit Dose(投与量の限界量)のQ&A(4)

Q4:

50倍暴露量ルールは低分子のみに適用される？

回答:

- ICH M3(R2)の適用範囲のセクションに述べている通り、バイオテクノロジー応用医薬品について、このガイドラインで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適用している。
- 従って、制限量としての50倍暴露量ルールは低分子のみ適用される。
- バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験のための高用量の設定は低分子の設定方法と異なる。(ICH S6(R1)を参照)

Limit Dose(投与量の限界量)のQ&A(5)

Q5:

MFD(投与可能な最大用量)を利用するには、どのような根拠が必要か？

回答:

- MFDは投与量の最大化よりも毒性試験の暴露量の最大化を目指すべき。
- 投与可能な投与検体の容量は使用動物種の解剖学的・生理学的特性と投与検体の特性を考慮し、MFDの根拠とする。
- 投与検体の物理化学的安定性は毒性試験に求められる重要な基準であり、それは、MFDを決定するための媒体の選択を制限する。
- 溶解性のみでは、経口投与用の投与検体のMFDの根拠とはならない。
- 水溶性、非水溶性、種々の粘度など、複数の投与形態について、その特徴を検討すべき。
- 使用される媒体は、文献あるいは選択の元となったデータなどの経験により、毒性に影響しないことを明らかにしなければならない。

Limit Dose(投与量の限界量)のQ&A(6)

Q6:

第III相試験前に1つの非臨床毒性試験しか実施しておらず、かつ用量制限毒性が確認されていない場合、どうなるか(米国での第III相試験のための推奨に関して)?

回答:

- 一般毒性試験のための高用量選択のガイドラインは、医薬品開発パラダイムの期間あるいは複雑さに関係なく適用される。
- 米国での第III相試験を担保するための推奨に従い、MTD、MFDあるいは限界量(ICHM3(R2)の1.5節を参照)までの投与量の評価を、毒性を確認するために実施する必要があるだろう。

Limit Dose (投与量の限界量) のQ&A (7)

Q7:

毒性試験のLimit Doseの定義について、例外的な使用や吸入や他の投与経路での臨床におけるAUCの50倍の安全域についてどのような適用されるか？

回答:

- 経皮投与を含む全身暴露を目的とする場合には、50倍曝露のアプローチは適用される。
- 毒性試験における局所の経皮の投与量は一般にMFDあるいはMTDをもとに決定され、予定される局所の臨床用量に対する50倍のマージンではない。
- 全身作用を目的とする吸入薬においては、吸入毒性試験における最高用量はそのAUCが臨床曝露量の50倍と算出臨床肺内濃度の10倍より大きいか同等であることが好ましい。
- 肺への局所作用として設計された吸入薬においては、毒性試験における高用量は肺内濃度の計算値が臨床における肺内濃度の計算値の50倍であり、平均AUCが臨床用量の少なくとも10倍であるべき。

Limit Dose(投与量の限界量)のQ&A(8)

Q8:

50倍のマージンは幼若動物を使用する試験にも適用されるか？50倍マージンは生殖毒性試験の最高用量を選択するために使用されうるか？

回答:

- 曝露マージンをよりどころとする同様の原則は、幼若動物毒性試験のようなその他の毒性試験にもあてはめるべき。
- 生殖毒性試験における最高用量について50倍マージンの使用は議論されず。しかし、現行のICHガイダンスでは、他の要因が用量を制限するかもしれないとしても、最小の毒性は高用量群の母動物において誘導されることが期待されると述べている。(ICH-S5(R2)を参照。)

ご清聴有難うございました。