

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 Q&A

佐神文郎(エーザイ)

ICH 日本シンポジウム

2012年7月25日 津田ホール

# 発表の内容

- ICH M3(R2) IWG 概要
- Q&A作成の経緯
- ICH M3(R2) IWGの経過
- 各トピックスにおけるQ&Aの概要
- 各トピックスに関するQ&A

限界量

代謝物

回復性

配合剤

安全性薬理

早期探索的臨床試験

生殖毒性試験

幼若動物試験

# Q&A作成の経緯

## 【Q&Aの必要性】

- M3(R1)のほぼ全ての内容について改訂/新規追加
- 総頁数は M3(R1): 7頁 → M3(R2): 28頁
- ガイダンス案への多数のパブコメ
- ガイダンス検討段階からQ&A作成の必要性についての議論あり

# ICH M3(R2) IWGの経過

- 2010年2月 IWG結成
- 2010年10月～2011年5月 Webミーティング(11回)
- 2011年6月シンシナティ会議
- 2011年7月～9月 Webミーティング(4回)
- 2011年11月セビリア会議
- 2011年12月～2012年1月  
E-mailによる各Partyからの意見収集
- 2012年1月～2月 Webミーティング(2回)
- 2012年3月 Step 4
- まもなく通知(薬食審査発: Step 5)の予定

## 各トピックスにおけるQ&Aの概要(Q&A数)

- 一般毒性試験の限界量 (9)
- 代謝物の毒性評価 (12)
- 回復性 (1)
- 配合剤の毒性評価 (12)
- 安全性薬理試験 (1)
- 探索臨床試験 (12)
- 生殖発生毒性試験 (4)
- 幼若動物を用いる毒性試験 (3)

# 限界量に関するQ&A

## M3(R2)の記述

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

一般的に、臨床における暴露量に対して50倍の暴露量に達する投与量は、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

# 限界量に関するQ&A

## 【質問概要】

- Q1 50倍の定義と算出方法は？
- Q2 50倍アプローチで毒性所見が無く、曝露量1/50の臨床用量で副作用のない場合、さらに臨床用量の増加は可能か？
- Q3 用量制限毒性が求まらない場合、臨床での曝露量の上限は？
- Q4 低分子化合物以外への50倍ルールの適用は？
- Q5 適切な最大投与可能用量(MFD)とは？
- Q6 米国における第III相臨床試験に必要な毒性試験の要件とは？
- Q7 経口投与以外への50倍ルールの適用は？
- Q8 幼若動物試験、生殖発生毒性試験への50倍ルールの適用は？
- Q9 限界量で毒性がみられない時の臨床暴露限界は？

# 限界量に関するQ&A

## 【Q&Aのまとめ】

- 50倍ルールは**全身暴露を目的**とした薬物に適用する
- 50倍ルールは**低分子化合物**のみに適用する
- 50倍の定義と算出方法は

$$\text{暴露比}(50\times) = \frac{\text{毒性試験の最高用量群でのAUC(群平均)}}{\text{臨床試験の推定用量※でのヒトAUC(群平均)}}$$

(※臨床第Ⅱ及びⅢ相試験で設定しようとする最高用量)

- 毒性が認められなかった場合、臨床試験での暴露限界は、50倍ルールでは1/10、限界量(1000又は2000 mg/kg)及びMFDでは1/2が目安となる
- **MFDの要件**には、最大暴露量、投与可能容量、物理化学的安定性、溶解性、複数媒体での検討等が含まれる

# 代謝物に関するQ&A

## M3(R2)の記述

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

# 代謝物に関するQ&A

## 【質問概要】

- Q1 「明らかに高い」の定義は？
- Q2 10% の定義と計算方法は？
- Q3 必要な非臨床安全性試験の種類は？
- Q4 遺伝毒性試験の必要性は？
- Q5 10% の算出に用いる臨床データは？
- Q6 ヒト暴露量との比較に用いる非臨床データは？
- Q7 非臨床代謝データを取得する時期は？

# 代謝物に関するQ&A

## 【質問概要】

Q8 毒性学的に懸念がない代謝物とは？

反応性代謝物の評価は？

Q9 安全性薬理試験の必要性は？

Q10 「インビトロでの生化学的な情報」とは？

Q11 非臨床試験のデザインは？

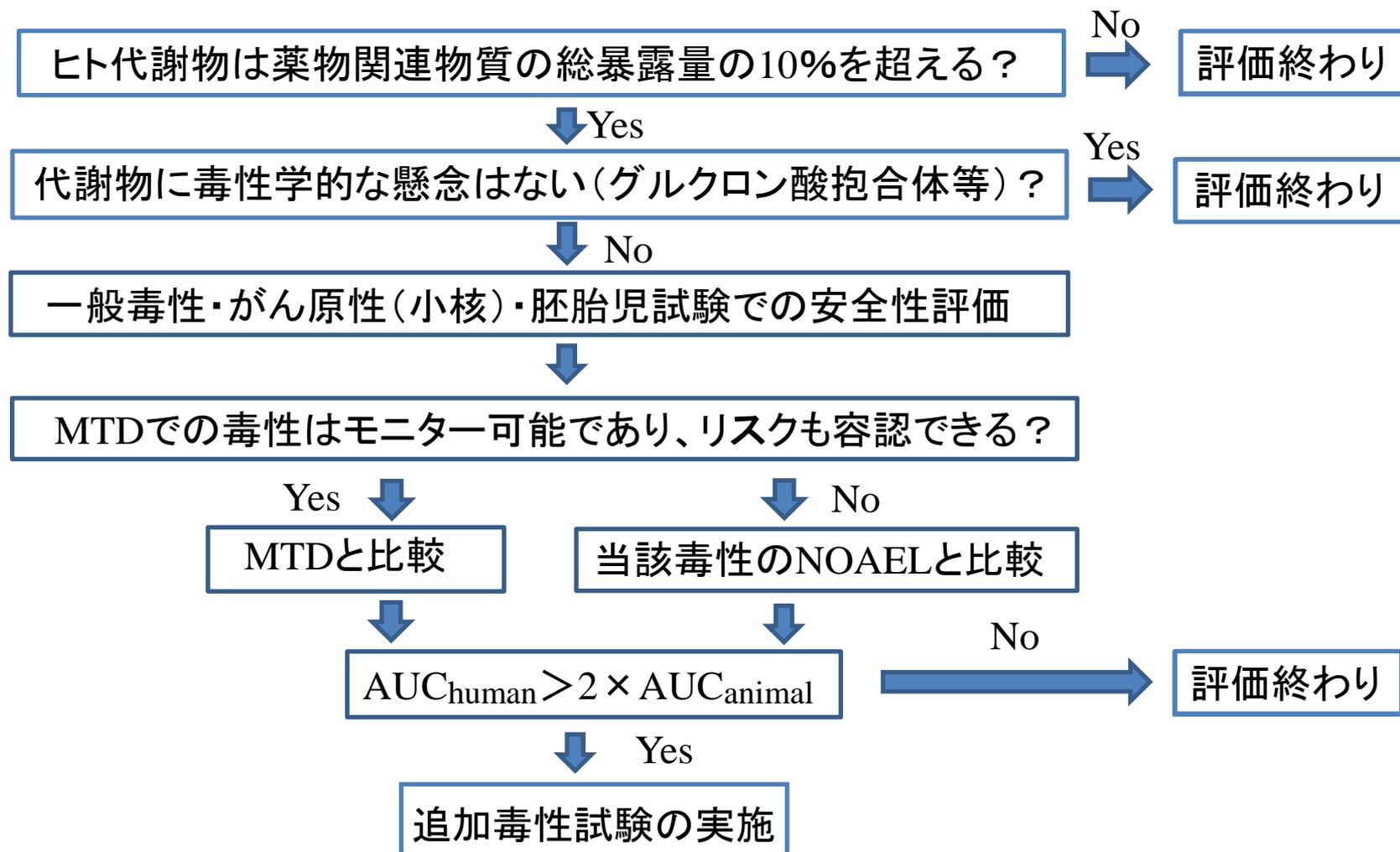
Q12 プロドラッグへの適用は？

# 代謝物に関するQ&A

## 【Q&Aのまとめ】

- 「10%」の閾値は、ヒト暴露量(平均AUC)に基づき算出する
- ヒト暴露量は、放射性標識体の単回投与の試験成績から得られるが、定常状態での暴露も考慮する
- 「明らかに高い」とは、平均AUCで2倍以上をいう
- ヒト暴露量との比較に用いる動物の暴露量は、ヒトで「モニターできるか？」&「リスクが容認できるか？」によって、MTD又はNOAELの暴露量となる
- 安全性評価が必要となる試験は一般毒性・がん原性・胚胎児試験(1種)

# 代謝物に関するQ&A



# 回復性に関するQ&A

これまでは……

## 8. 回復性試験

毒性変化の可逆性を検討するため、**いずれかの試験で回復群を設けることを考慮する**

反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について  
(平成11年4月5日医薬審第655)

## M3(R2)の記述

(一般原則)

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

# 回復性に関するQ&A

- ① 回復性の評価はどのような場合に必要か？
- ② 回復性の評価はどのように実施すればよいか？
- ③ 回復性の科学的評価とはどのようなものか？
- ④ 回復性試験が必要な場合とは？
- ⑤ 回復性試験を実施するタイミングは？
- ⑥ 回復性試験はどの試験で実施すればよいか？
- ⑦ 回復性試験を複数の試験で実施する必要があるか？
- ⑧ 回復性試験が必要でない場合とは？
- ⑨ 完全な回復性を示すことが必要か？あるいは完全な回復性の可能性を示すことで十分か？

# 回復性に関するQ&A

## 【Q&Aのまとめ】

- 回復性は、重篤な毒性が認められ、副作用につながる可能性がある場合に、科学的評価又は回復性試験の実施によって評価する
- 回復性試験は、科学的評価では**回復性を予測できず**、毒性が**臨床に近い暴露量**で発現、又は臨床において**進行した状態で検出される**場合に実施を考慮する
- 回復性試験の成績は、その毒性が認められた投与期間と同等の期間の臨床試験の実施に必要となる
- 完全に**回復する可能性**を示すことでよい

# 配合剤に関するQ&A

## 【質問概要】

- Q1 各成分の用量/暴露が既承認よりも高い場合は？
- Q2 各極の既出ガイダンスとの関係は？
- Q3 臨床での十分な併用経験とは？
- Q4 固定用量でない併用時の毒性試験は？
- Q5 配合剤の毒性試験のデザインは？
- Q6 複数成分(≥3)の配合時の毒性試験は？
- Q7 一方が他方の副作用を減ずる時の毒性試験は？

# 配合剤に関するQ&A

## 【質問概要】

- Q8 配合剤の胚胎児試験の実施時期は？
- Q9 末期がんやHIV治療薬等について配合剤の毒性試験は必要か？
- Q10 バイオ医薬品の配合剤にも適用できるか？
- Q11 「胚/胎児へのリスクが示されている」とは？
- Q12 薬理試験、PD又はPKの薬物相互作用に関する非臨床試験は？

# 配合剤に関するQ&A

## 【Q&Aのまとめ】

- 毒性学的な懸念がないならば、個々の成分が既承認時の用量/暴露を超えても、配合剤の毒性試験は推奨されない
- 毒性学的な懸念がないならば、**末期がん**、**HIV**、**HCV**及び**結核**の治療薬について配合剤の毒性試験は推奨されない
- 配合剤の毒性試験では、**通常**の検査項目だけでなく、既知の毒性の**相加/相乗影響**の評価を行なう必要がある
- 配合剤の毒性試験を薬理試験で代用することはできない
- バイオ医薬品を含む配合剤については、個々の事例に応じて考慮する

# 安全性薬理に関するQ&A

## 【Q1】 毒性試験で実施された安全性薬理の評価について？

ガイダンスでは、「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」としている。  
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は、独立して実施された安全性薬理試験の評価と同等でなければならないか？

## 【A1】

- 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は、独立して実施された安全性薬理試験と同じ程度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ができる

# 早期探索的臨床試験に関するQ&A

## 【質問概要】

- Q1 臨床試験を片性で実施する時の毒性試験は？
- Q2a アプローチ3、4及び5の違いは？
- Q2b アプローチ4の最大臨床用量は？
- Q2c 毒性が示された場合の最大臨床用量は？
- Q3 アプローチ3及び5の最大臨床用量は？
- Q4 標準的な第I相試験での最大臨床用量は？
- Q5 バイオ医薬品の早期探索型臨床試験は？

# 早期探索的臨床試験に関するQ&A

## 【質問概要】

Q6 アプローチ1及び2における暴露量換算は？

Q7 アプローチ1における暴露マージンは？

Q8 PETトレーサーについてTKは必要か？

Q9 早期探索的臨床試験で必要となるCMCは？

Q10 遺伝毒性の可能性のある不純物の評価は？

# 早期探索的臨床試験に関するQ&A

## 【Q&Aのまとめ】

- 探索的臨床試験を片性で実施する場合、拡張型単回投与毒性試験は、動物数を増やした上で片性での実施でよい
- アプローチ3～5は、推奨される標準的な毒性試験の方法や最大臨床暴露の設定が異なる
- 早期探索的臨床試験はバイオ医薬品についても適用することができる
- PETトレーサーによってはTKプロファイルを得ることが困難な場合がある
- 早期探索的臨床試験で必要となるCMCについては、規制当局へ相談するか、各極のガイダンスを参照すること

# 生殖毒性に関するQ&A

## 【質問概要】

Q1a 予備試験での十分な用量段階とは？

Q1b 予備試験での動物数は？

Q2a 男性のみを適用とする場合の試験は？

Q2b 男性のみを被験者とする臨床試験での避妊は？

# 生殖毒性に関するQ&A

## 【Q&Aのまとめ】

- 予備試験についても、最終的な胚胎児試験で用いられるものと同じ用量設定基準に従うべきである(S5参照)
- 予備試験での動物数は、1群あたり、妊娠が想定される最低6匹の雌動物を用いて投与を開始し、生存した全腹で評価する
- 本ガイダンスでは男性だけを適用とする医薬品について胎児発生試験の実施の必要性に言及しておらず、**個々の医薬品に応じて考慮**すべきである
- 男性のみの臨床試験において、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。

# 幼若動物試験に関するQ&A

## 【質問概要】

- Q1 適切な投与期間は？
- Q2 2種の動物での試験が必要なケースは？
- Q3 小児のみを適用とする場合に必要な試験は？

# 幼若動物試験に関するQ&A

## 【Q&Aのまとめ】

- 幼若動物の毒性試験の適切な投与期間とは、対象となる毒性や器官系、先行する試験から得られた情報によって決定される。試験のデザイン及び期間は、適用される患者集団で発達段階にある器官系への影響を明かにするものでなければならない。又、通常の「反復投与毒性試験」や、児が適切に薬物暴露された「出生前及び出生後の毒性試験」へ発達指標を組入れることで評価できる場合もある
- 2種の動物での試験が必要なケースは、小児のみの適用で、成人のデータがない場合、又は発達影響について多くの懸念があり、1種だけではその懸念に対して適切にアドレスできない場合であり、単に、画期的新薬という理由、1種の幼若動物試験で認められた毒性を確認する目的で実施する必要はない
- 成人での開発を意図しない場合であっても、通常は、小児臨床試験の前には成人被験者のデータやその実施根拠となる非臨床データ(2種)が利用可能であろう、また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ならば、小児のPK試験の実施には2種の動物での幼若動物試験が必要となる

## 今後の予定

本Q&Aは、近く通知(薬食審査発)として発出の予定。

正式には、この通知に従って対応をお願いします。

# ICH M3R2 IWG Members

<b>FDA</b>	<b>Abigail Jacobs (Rapporteur)</b>	
	<b>Paul Brown</b>	<b>Todd Bourcier</b>
<b>PhRMA</b>	<b>Joseph DeGeorge</b>	<b>Gregg R. Lundeen</b>
<b>MHLW</b>	<b>Yasuo Ohno</b>	<b>Kazutoshi Shinoda</b>
<b>JPMA</b>	<b>Fumio Sagami</b>	<b>Keiji Yamamoto</b>
	<b>Shin-ichi Miura</b>	<b>Maki Ito</b>
<b>EU</b>	<b>David Jones</b>	<b>Ulla Wändel Liminga</b>
	<b>Sabine Haubenreisser</b>	
<b>EFPIA</b>	<b>Steven Spanhaak</b>	<b>Phil Wilcox</b>
<b>EFTA</b>	<b>Beat P. Schmid</b>	
<b>Health Canada</b>		
	<b>Alisa Vespa</b>	<b>Felix Omara</b>

**謝辭**

**ご清聴有り難うございました。**