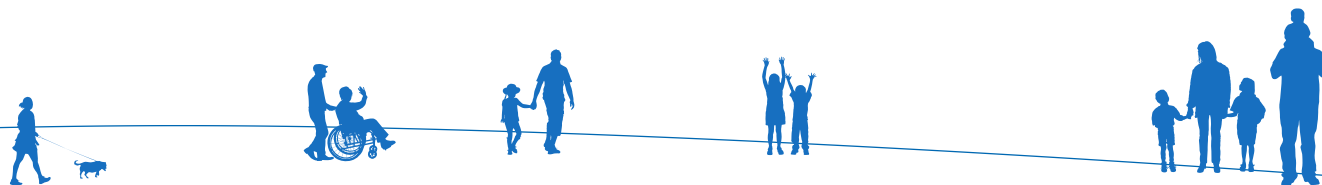


ICH Q3Eガイドライン案の概要

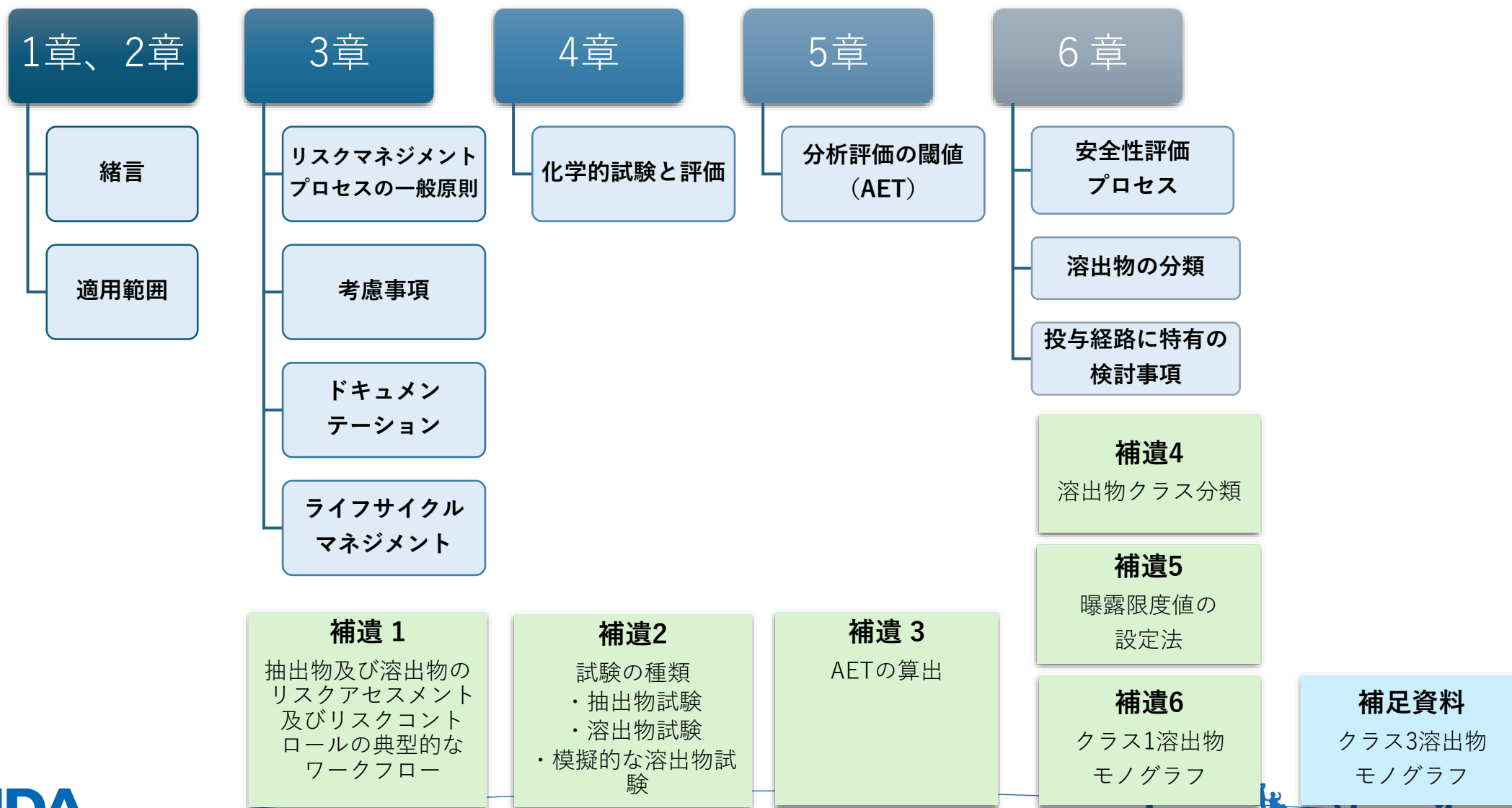
① Quality部分の概説



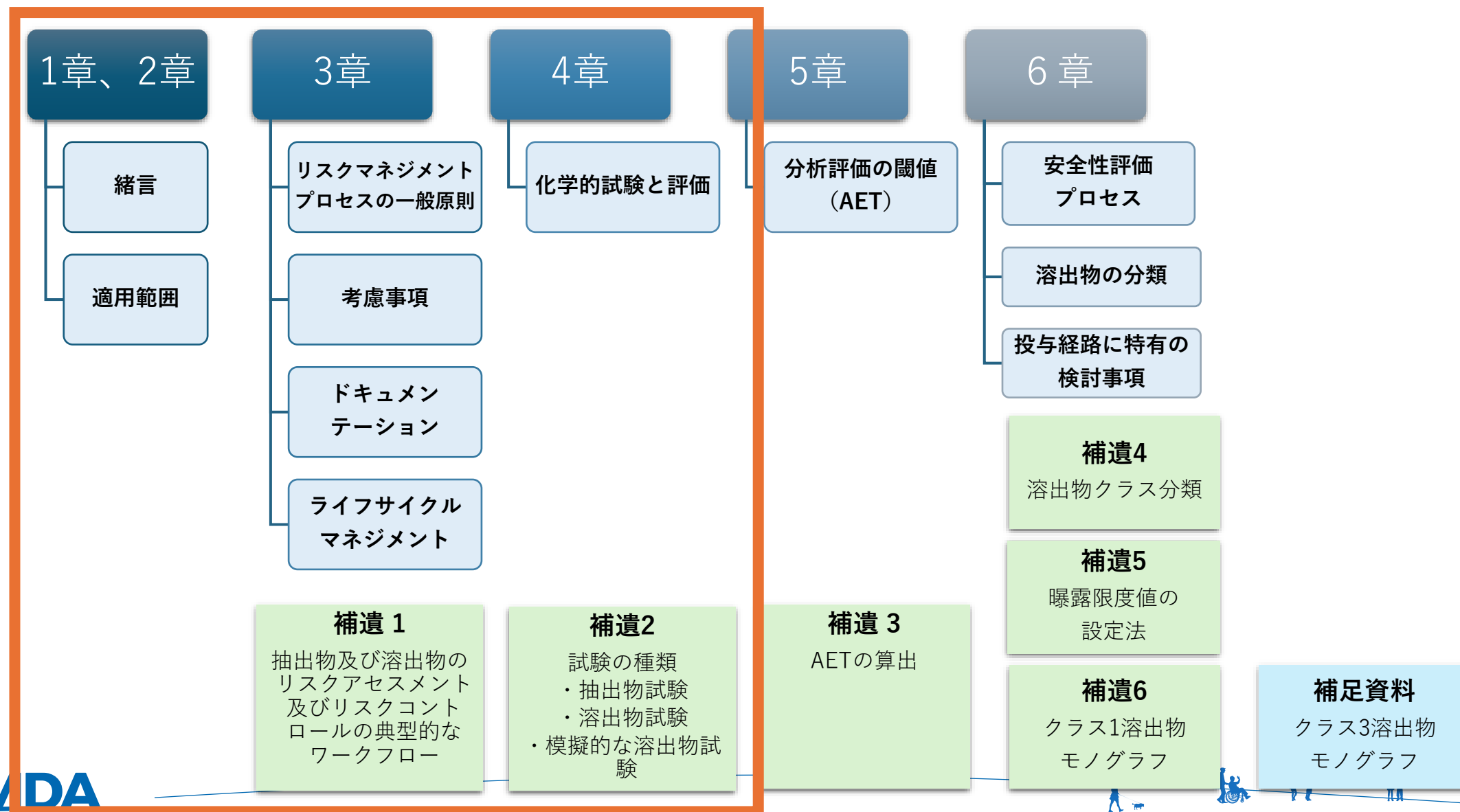
免責事項

本発表内容は演者の個人的見解であり、所属する組織／EWGの意見や立場を代表するものではないこと、ご注意ください。

Q3Eガイドライン案のアウトライン



Q3Eガイドライン案のアウトライン



2章 適用範囲

- 本ガイドラインの主な対象は有機溶出物
- 細胞治療及び遺伝子治療製品を含む**新製剤**
- 医薬品又はバイオテクノロジー応用医薬品としての製造販売承認が必要とされ、その定義に合致する**コンビネーション製品**
- **既承認製品**の処方、製造、投与、容器施栓系等、溶出物プロファイル又は患者曝露に影響する可能性のある**変更**

以下は適用対象**外**

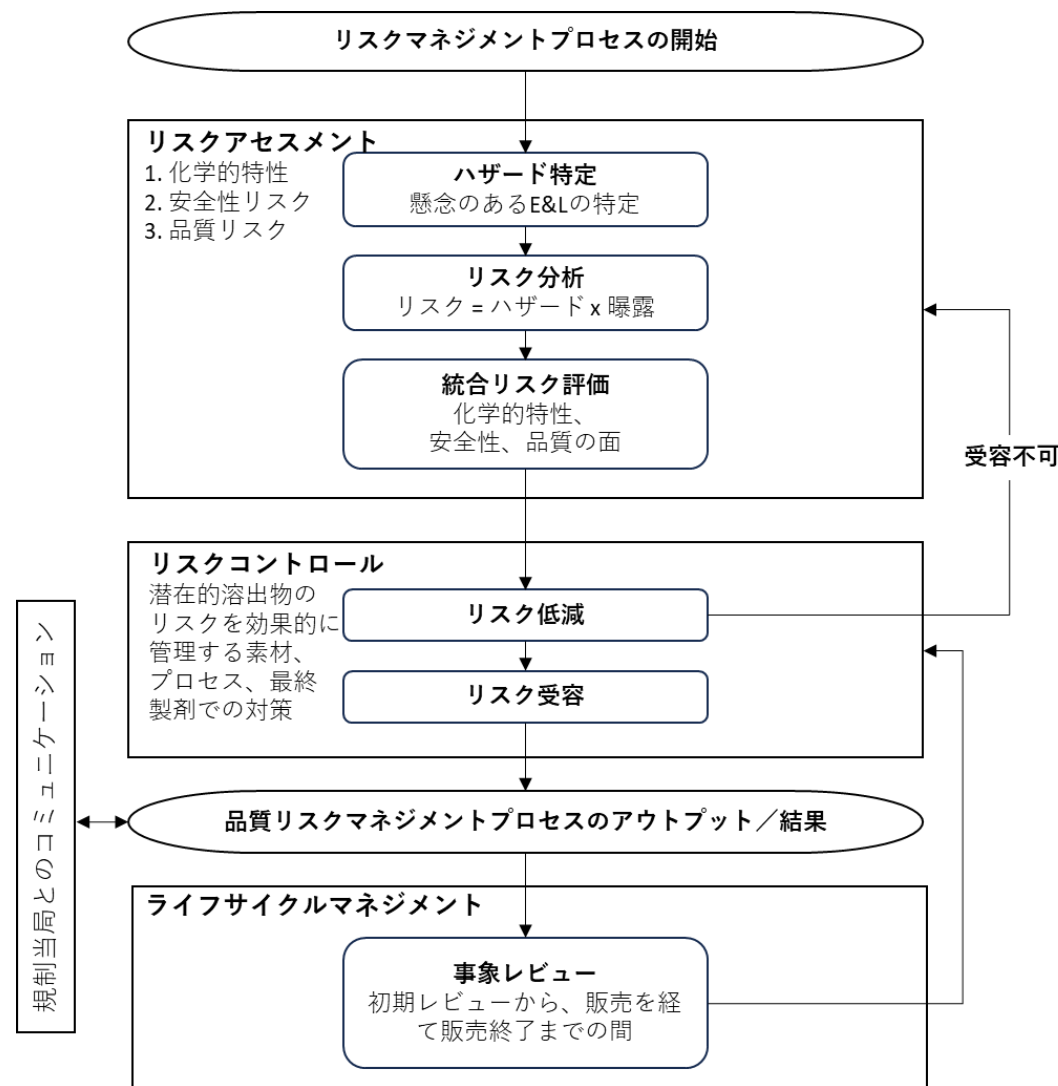
- 製品の汚染又は粗悪化に起因する外因性物質、外来性物質又は異物
- 生薬及び動植物由来の未加工製品（液剤は各地域の要件が適用される場合がある）
- 開発時の臨床試験段階で使用する製品（患者に対するリスクが高い場合は適用されうる）
- 放射性医薬品（特に懸念がない限り）
- 医薬品添加剤の製造又は保存に使用されるシステム



3章 抽出物及び溶出物のリスクアセスメントと管理

リスクマネジメントプロセスの概要

- ICH Q9に記載されているリスクマネジメントの原則に従う
- 個々の製剤ごとにリスクアセスメント、リスクコントロール、ライフサイクルマネジメントが行われるべき
- 以下の点が重要
 - ✓ 製造／包装の構成部品及び製剤の望ましいかつ重要な特性並びに製造及び保存条件に関する、既存の知識と十分な理解
 - ✓ 分析化学者と安全性専門家の緊密な連携



リスクアセスメント及び管理における考慮事項



品質と安全性の両方の観点を含むリスクの多次元的な性質を考慮することが重要



品質に関する重要な側面の例

- ・ 製造設備又は包装の構成部品と製剤の間の相互作用の可能性
- ・ 溶出物に寄与する可能性のある設備又は構成部品の化学的及び物理的特性、並びに使用前の構成部品の前処理
- ・ 製造及び保存条件
- ・ 製剤が溶出させる傾向



安全性に関する重要な側面の例

投与経路、関連する患者集団、最大投与量、投与頻度及び/又は投与間隔、生涯における最大の潜在的投与期間等の曝露関連因子

リスクマトリックスで考慮すべき観点の概要（図2）



リスクに応じた抽出物及び溶出物評価

- 予想されるリスクに応じて、また既存の知識を活用することにより、関連する食品包装の安全性に関する規制又は薬局方基準への準拠から、より詳細な抽出物及び溶出物の特性評価及び安全性リスクアセスメントまで、多様なアプローチを採用できる（補遺1参照）。
- 経口投与製剤については、適切に正当化される場合、関連する各地域の食品包装の安全性に関する規制に適合することで、ポリマー製の製造設備/システム及び容器施栓系の安全性と品質を支持するには十分と考えられる。
例：提案された使用が食品包装に関する各地域の規制要件に適合しており、製剤への溶出しやすさが参照されている各地域の規制と同等かそれ以下であり、さらに規定されたすべての試験結果が判定基準に適合
- その他のすべての製剤、又は組成、規格値及び使用中の限度値の観点で食品包装に関する規制に適合しない経口投与製剤は、抽出物／溶出物の評価が通常、必要となる。

リスクアセスメント（3.3項）

ステップ1－ハザード特定

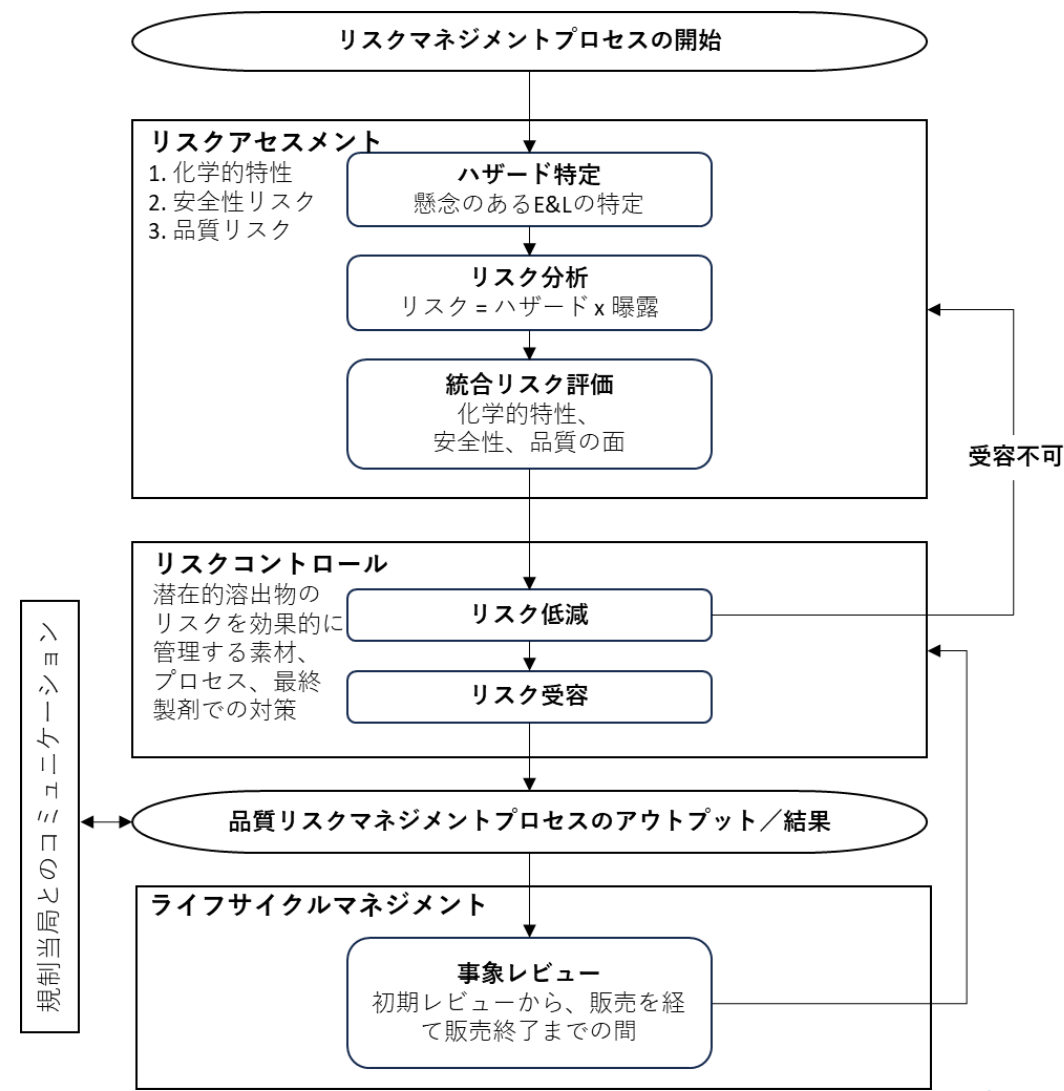
既存の知識及び/又は抽出物と溶出物の試験に基づいて、直接又は間接的に接触面から製剤に移行する可能性のある潜在的な溶出物を特定する。

ステップ2－リスク分析

製剤における溶出物の潜在的な発生を定量し、溶出物に対する患者の曝露を評価する。

ステップ3－統合リスク評価

製品の品質、安全性及び有効性に影響する潜在的なリスクを評価し、選択した製造設備の構成部品/システム及び容器施栓系が意図された用途に適格と考えられるか判断する。



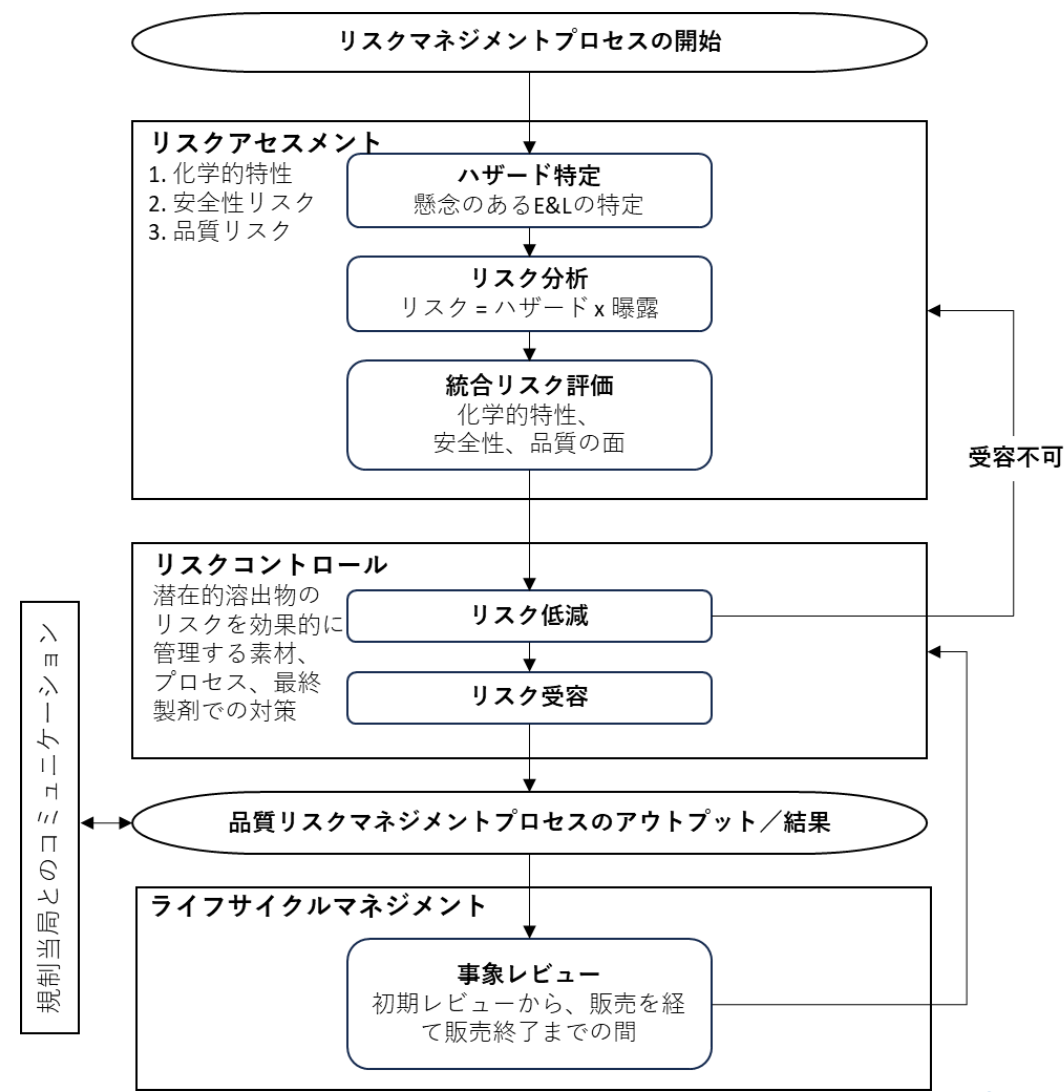
リスクコントロール（3.4項）

- 包括的なリスクアセスメントにより、リスク緩和の必要性が示された場合、対応策を検討する

例：構成部品／供給業者の変更、構成部品の事前洗浄、製造設備の事前フラッシュ、精製／分離工程の追加

- 最終的に実施された緩和措置の適切性は、抽出物及び／又は溶出物の試験によって確認／検証されるべき
- 構成部品が意図された用途に適格と判断されれば、管理戦略を実装すべき

☞ 補遺1（抽出物及び溶出物のリスクアセスメント及びリスクコントロールの典型的なワークフロー）も参照



抽出物及び溶出物のリスクアセスメント及びリスクコントロール

- 製造設備の構成部品／システム：

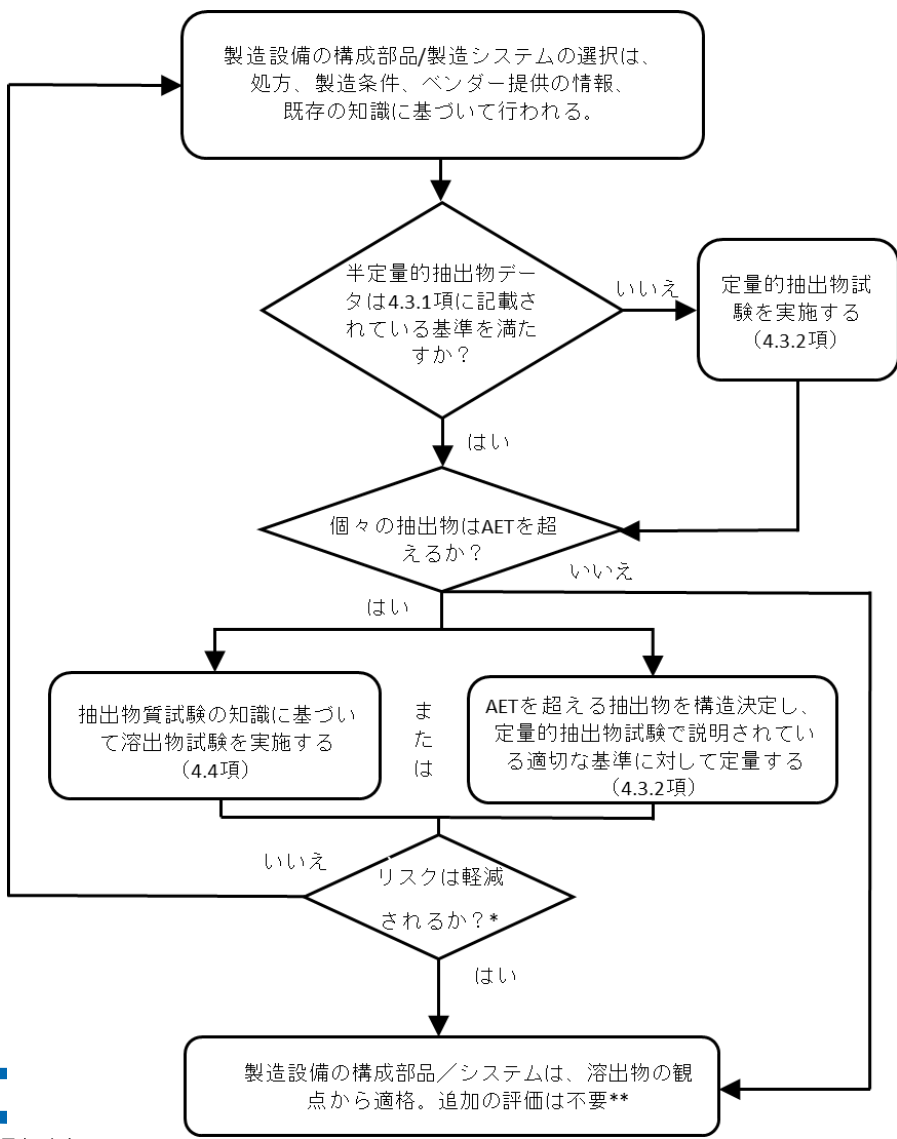
- 製造条件のワーストケース・シナリオを反映するようにデザインされた抽出物試験を実施し、すべての抽出物ピークが製剤に適用されるAET以下であり、かつクラス1溶出物が認められない場合、溶出物リスクは最小限かつ受容可能と考えられる。
- 抽出物がAETを超える濃度で認められた場合、抽出物の構造決定と濃度の定量を実施し、溶出物リスクを緩和することができる。定量された抽出物の濃度が当該製剤に対応する許容安全レベルを下回る場合、溶出物リスクに関連する安全性上の懸念は無視できるとみなされる。
- 上記の適格性確認に替えて、溶出物試験を実施することもできる。

- 包装及び投与用具の構成部品：

- 通常、抽出物及び溶出物試験を実施すべきである。
- 患者の安全性上のリスクが既存の知識によって十分に緩和できる場合、又はAETを超え、かつ適用される安全性閾値を下回る抽出物が全く／ほとんど検出されない場合、簡略化されたデータパッケージを検討できる。



製造設備の構成部品/製造システムに関する抽出物及び溶出物の評価（補遺1）

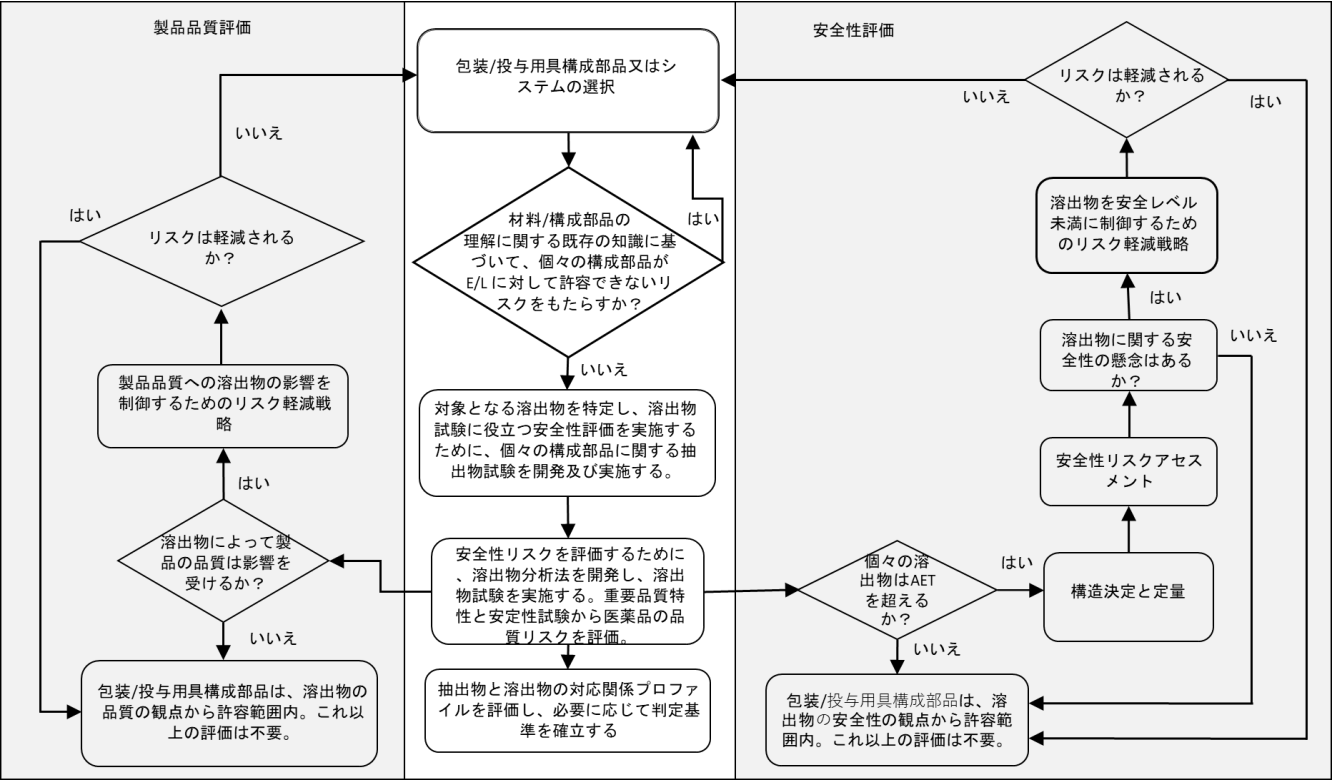


リスクシナリオ	考えられる対応
シナリオ1: 関連する各地域の食品及び／又は医薬品グレードの要求事項（3.2項参照）に適合した製造設備の構成部品を用いて製造された経口固形製剤。	構成部品は、追加の抽出物又は溶出物試験を実施せずに、適格性が確認されたとみなされる。
シナリオ2: 関連する地域の食品包装の安全性に関する規制に適合したポリマー製の製造設備／システムを用いた経口液剤。ただし、これらの素材の使用が関連規制と一致しており、製剤が溶出させる傾向が関連規制で特定されているものを超えないもの（3.2項参照）。	
シナリオ3: 半定量的抽出物試験において、製造設備の構成部品／システムからの抽出物が該当するAETを超えない場合（4.3.1項参照）。	
シナリオ4: 定量的抽出物試験で該当するAETを上回り、検出、構造決定及び定量された、製造機器由来のすべての抽出物が、該当する安全性閾値（TTC／QT又は化合物特異的なAI／PDE）を下回る場合（4.3.2項参照）。	

* 抽出物又は溶出物の量が各化合物に適用される安全性閾値未満である。
**同一又は類似の素材で構成される複数の構成要素を使用する製造工程については、最終製剤について累積的な溶出物リスクを評価すべきである（3.4.1 項参照）。



包装及び投与用具の構成部品に関する抽出物及び溶出物の評価（補遺1）



例*	考えられる対応
例1: 経口製剤の容器及び施栓系の構成部品であって、組成、製造、規格、試験結果及び使用時の制限を含めて、各地域の食品包装に関する規制に適合している場合（3.2項参照）。	追加の抽出物又は溶出物試験を行わない場合であっても、構成部品は適格性が確認されたとみなされうる。
例2: 十分に特性解析された容器施栓系（すなわち、申請者から提供された既存の知識）で保存される、凍結乾燥されていない凍結保管製剤の場合であって、製剤が短時間で融解・投与され、充填開始から凍結までの時間も短いもの（例：24時間未満）（3.4.1項参照）。	適切な溶媒と十分に長い時間を用いた定量的抽出物試験は、適格性が確認されたものとみなされうる。
例3: 経口製剤と非常に短時間／一過性に接触する投与用具の部品（例：経口シリンジ、経口投与カップ）であって、各国の食品包装に関する規制に適合しているもの。	追加の抽出物又は溶出物試験を実施せずに適格性が確認されたとみなされうる。

ドキュメンテーション及びコンプライアンス（3.5項）

- 承認申請では、抽出物／溶出物試験の適切性、関連する試験報告書、AETを超えた化合物の安全性評価及び必要なリスク管理戦略が提出されるべきである。（必要に応じて、溶出物と抽出物の対応関係に関する資料も含める。）
- 製剤の有効期間を通じて安全性及び品質上の懸念が生じないような、溶出に関する適切なデータ（一般的に、入手可能な安定性データに対応する溶出物試験結果）を提出する。
- 評価報告書には通常、以下を含む。
 - 抽出物試験：分析方法、抽出条件（溶媒、温度、時間、表面積/容量比等）とその妥当性
 - 溶出物試験：サンプル調製法及び分析法
 - 定量の手順とその適切性（例えば、検出限界（LOD）、定量限界（LOQ）、特異性、直線性、真度、再現性）
 - AETを超えるすべての抽出物及び溶出物ピークの化学名、化学構造、CAS登録番号（ある場合）及び実測値



リスクレビュー/ライフサイクルマネジメント（3.6項）

- 医薬品のライフサイクルにおいて、溶出物プロファイルの再評価が必要となる可能性のある変更は、新たな試験及び/又は既存の情報源を用いて科学的に検討され、正当化されるべきである。
 - 新しい情報
 - 製剤処方の変更
 - 原薬及び／又は製剤に接触する容器施栓系、投与用具又は製造設備の構成部品／システムの変更
 - 製造工程の変更
 - 患者の曝露に影響する可能性のある適応症の変更
 - 患者のベネフィット／リスクに影響する可能性のある効能の変更

4章 化学的試験と評価

- 既存の知識 (Prior knowledge)

供給業者から入手可能な情報、他の製剤及び製造工程に関する情報

例：組成、食品包装に関する規制への適合性、陳述書、公定書収載試験、利用可能な抽出物試験
生物学的反応性試験、加工又は前処理の手順、
他の類似製剤、工程及び/又は接触条件での使用を含めた使用経験

- 構成部品の選択

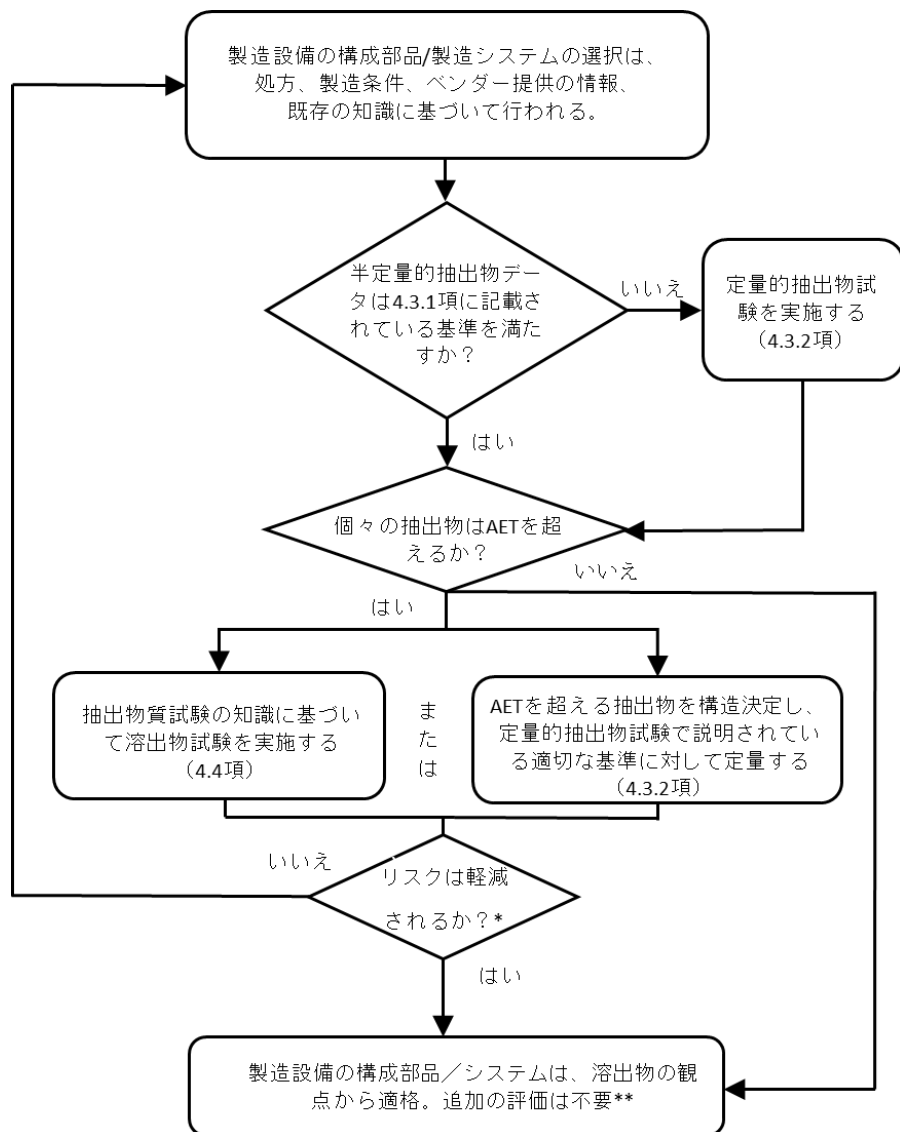
供給業者から取得した情報、接触様式、抽出物/溶出物試験結果等を踏まえて、適切な構成部品を選択する。

抽出物試験（4.3項）

- 製剤固有の製造又は保存条件のワーストケース・シナリオ下で、適切な溶媒と抽出条件を組み合わせ実施する。
 - 目的に応じた適格性が確認された分析法を使用する
 - **揮発性、半揮発性及び不揮発性**の有機抽出物並びに元素抽出物に対する分析が必要
- 半定量的抽出物試験（4.3.1項）
 - 目的：製剤中に溶出物として存在する可能性がある抽出物の把握
 - AETを超えて存在する半定量的抽出物については、**溶出物試験又は定量的抽出物試験**を実施
- 定量的抽出物試験（4.3.2項）
 - 目的：半定量的抽出物試験においてAETを超えて存在する抽出物の定量
 - 定量された抽出物の量が、その安全性確認の限度値を超える場合、当該化合物が溶出物として安全性確認の限度値を下回ることを示すため、溶出物試験を実施する



半定量的抽出物試験 vs 定量的抽出物試験



- 半定量的抽出物試験：従来のExtractables試験に該当
 - 一般に抽出物又は溶出物として観察されるいくつかの適切な標準物質を使用して、適格性が確認された分析方法
 - 製剤固有のAETの計算における分析不確実性係数（UF）の使用
 - 適切な標準物質に対して、認められた抽出物の定量
- 定量的抽出物試験：Q3Eにおいて新たに定義された試験
 - AETを超える抽出物の検証された構造決定
 - **同一又は類似のレスポンスを示す標準物質を使用した、AETを超える構造決定された抽出物の定量**
 - AETを超える構造決定された抽出物の定量に使用する分析法は、**特定の標準物質を用いて適格性を確認すべきである**

溶出物試験（4.4項）

- 実際の製造条件、並びに提案された有効期間及び使用時における期間全体で想定される保存条件を反映するように実施する。
 - 個別の対象を特定した溶出物に対してはバリデートされた分析法を用いる
 - 溶出物の予期せぬ分解、二次包装からの溶出物及び／又は相互作用による生成物の検出を促進するために、適切な分析技術を採用の上、対象を特定しないスクリーニング手法も用いる
- 模擬的な溶出物試験（4.5項）
 - 溶出物試験の実施が技術的に不可能な場合（大容量注射剤（LVP）における分析等）に実施
 - 実製剤の製造・保存条件に対応する条件を設定した上で評価
 - 目的は、製剤の有効期間中に生成する実際の溶出物プロファイルを厳密に模倣した模擬的な溶出物プロファイルを取得することであるが、製剤の真の溶出物プロファイルを完全に再現することはできないことに留意



抽出物と溶出物の対応関係（Extractable and Leachable Correlation、4.6項）

- 抽出物試験及び溶出物試験からAETを超える抽出物と溶出物のプロファイルが得られた場合、両者の定性的及び定量的な対応関係を評価することが推奨される
 - 溶出物と抽出物の対応関係を明らかにすることで、高リスク製剤、変更管理及び継続的な品質管理において適切な場合、安定性試験における通常の溶出物試験の代用として、構成部品の日常的な抽出物試験を用いることの正当性が支持される場合がある
 - 一般的に、溶出物は抽出物の一部であり、適切に実施された抽出物試験における対応する抽出物よりも各溶出物の濃度は低くなる
 - 抽出物試験において、溶出物が検出されない、又は推定濃度よりも高濃度で検出された場合、不適切なデザイン、及び／又は分解物・相互作用生成物の存在、包装からの移行、保存による経年変化による新たな溶出物の存在を示唆する
 - 製品ライフサイクル中に抽出物／溶出物プロファイルを著しく変化させるような変更が生じた場合は、抽出物／溶出物プロファイルとその対応関係の再評価を速やかに行うべきである

ご清聴ありがとうございました

ICH Q3Eガイドライン案の概要

②Safety部分の概説

- 本発表は発表者個人の意見・見解で、所属企業・団体の見解を示すものではありません
- また、企業との利益相反もありません

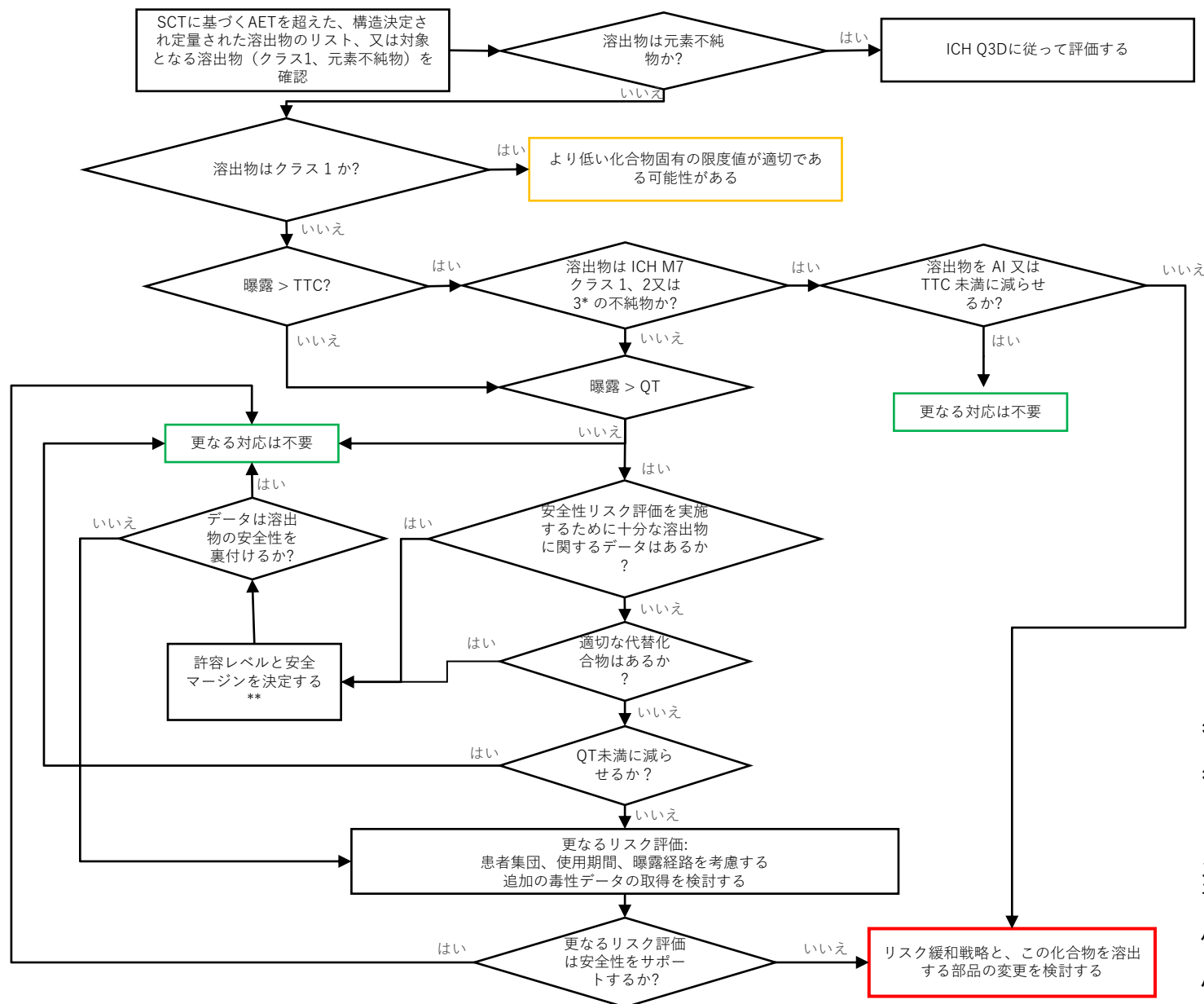
- 溶出物*の曝露量が極めて低く、変異原性および非変異原性毒性影響が無視できる閾値である。

*ただし、クラス 1 溶出物は除く。

- 医薬品製剤に対して以下のうち低い方によって決定される。
 - ICH M7の変異原性に関するThreshold of Toxicological Concern (TTC)
 - ICH Q3Eの非変異原性全身毒性に関するQualification Threshold (QT)
- 曝露経路によって異なる。

- 管理閾値ではなく、むしろ、安全性評価のためにその値を超える抽出物又は溶出物を構造決定、定量及び報告すべき濃度に対応する閾値
- 半定量的分析手法でAETを使用する場合は、分析対象物質と標準物質間の感度係数の差によって分析対象物質濃度が過小評価される可能性を考慮して、適切な不確実性係数を適用すべきである
- 適切なUFの決定は、以下に依存する：
 - 構成素材
 - 潜在的な抽出物／溶出物の推定化学構造
 - 感度係数の範囲をカバーする標準物質の利用可能性
 - 分析手法の限界に関する既存の知識及び理解

安全性評価閾値を用いた抽出物の安全性評価プロセス



* ICH M7に記載のとおり。

** 溶出物への1日曝露量が1 mg/dayを超える場合は、ICH Q3A及びICH Q3Bで推奨されているように、遺伝毒性試験を考慮すべきである（例：細菌を用いる変異原性試験及びin vitro染色体異常試験）。

医薬品不純物の管理に用いられる、いろいろな許容摂取量

閾値	データ	許容摂取量 [ICH ガイドライン]	値	概要
なし ・変異原性発がん性 ・変異原性	発がんデータあり	Acceptable intake (AI) [M7/Q3E]	化合物ごと	1/10万人の発がんリスクレベルに相当する量 - 発がん性試験のTD₅₀やBMDL₁₀から、1/10万人の発がんリスクに相当する量を計算 - 曝露期間に応じた許容摂取量の調整 (less-than-lifetime, LTL) が適用できる
	発がんデータなし	Threshold of toxicological concern (TTC) [M7/Q3E]	デフォルト	- 種々の化合物のTD₅₀データの分布から設定された、いかなる物質に対しても、発がん性又は他の毒性のリスクが無視できると考えられる量 - 医薬品：1.5 µg/day (1/10万人)；食品：0.15 µg/day (1/100万人) - LTLが適用できる
あり ・非変異発がん性 ・一般毒性 ・生殖発生毒性 ・安全性薬理	毒性データあり	Permitted daily exposure (PDE) [M7/Q3C/Q3D/Q3E]	化合物ごと	- 毎日一生涯摂取しても健康に悪影響が無いと考えられる量 - 各種の動物試験のNO(A)EL又はLO(A)ELや、臨床用量などに修正係数を適用
		Acceptable level (AL) /Acceptable exposure level [Q3D/Q3E]	化合物ごと	PDEが、毎日一生涯摂取を想定しているのに対し、投与頻度や投与期間などで、品目特異的に調整した量
	毒性データなし	Read-acrossによるPDE [Q3E]	化合物ごと	類縁物質の情報をを用いて設定するPDE
		Qualification threshold (QT) [Q3E]	デフォルト	種々の物質のPDEなどの分布から設定された、いかなる化学物質に対しても、閾値のある毒性のリスクを無視できると考えられる量

全身毒性閾値				
曝露期間	経口		注射、局所皮膚／経皮、吸入	
	TTC	QT	TTC	QT
>10年	1.5 $\mu\text{g/day}$	48 $\mu\text{g/day}$	1.5 $\mu\text{g/day}$	12 $\mu\text{g/day}$
1年超10年以下	10 $\mu\text{g/day}$		10 $\mu\text{g/day}$	
1ヵ月超1年以下	20 $\mu\text{g/day}$		20 $\mu\text{g/day}$	
1ヵ月以下	120 $\mu\text{g/day}$	136 $\mu\text{g/day}$	120 $\mu\text{g/day}$	26 $\mu\text{g/day}$
局所毒性閾値				
局所点眼	皮下／皮内	局所皮膚／経皮	脳内、髄腔内、硬膜外 及び眼内	吸入
20 ppm	50 ppm	500 ppm	化合物特異的評価 (6.4項参照)	5 $\mu\text{g/day}$

吸入及び局所皮膚／経皮投与経路におけるQT値は、PDE値の代わりに注射におけるQTに基づいて設定されている

活性に基づく溶出物のクラス分類

クラス1－避けるべき溶出物

変異原性物質／変異原性が予測された物質

ICH M7のcohort of concernに含まれる溶出物（アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物、アルキルアゾキシ化合物）。

ICH M7クラス1不純物であり、 $AI < 1.5 \mu\text{g/day}$ の基準を満たす溶出物。

非変異原性物質／非変異原性が予測された物質

注射用PDEが導出され、設定QT値では患者安全性に対し十分に保護的ではない可能性のある溶出物。

ICH Q3Eのクラス1溶出物は、実現可能であれば避けるべきであり、曝露は科学的に正当化された化合物固有の許容曝露レベルを超えてはならない。

クラス2－残留量を規制すべき溶出物

変異原性物質／変異原性が予測された物質

ICH M7クラス1不純物であり、 $AI \geq 1.5 \mu\text{g/day}$ の基準を満たす溶出物。

ICH M7クラス2又は3不純物の基準を満たす溶出物。

ICH Q3Eのクラス2溶出物のうち、変異原性物質（又は変異原性が予測された物質）は、（1）必要に応じてTTC若しくは一生涯よりも短い期間のTTC、又は（2）製剤のQTを超えてはならない。

非変異原性物質／非変異原性が予測された物質

補遺5に記載された方法に従って、注射による曝露のPDE値がQTを超えると考えられる溶出物（クラス3とされたものを除く）。

ICH Q3Eのクラス2溶出物のうち、非変異原性物質（又は非変異原性が予測された物質）は、安全性に関するさらなる正当化なしに、製剤のQTまで安全性が確認されるとみなされる。

クラス3－比較的低毒性の溶出物

通常認められる溶出物のレベルを上回る慢性注射投与によるPDE値が設定されている、非変異原性の溶出物。

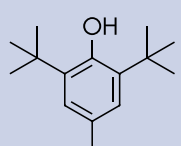
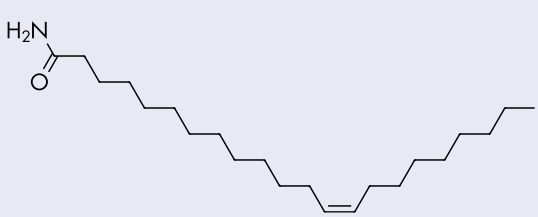
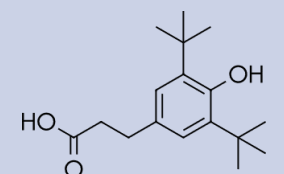
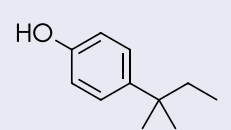
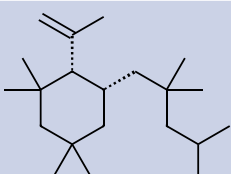
ICH Q3Eのクラス3溶出物は、安全性に関するさらなる正当化なしに、 1.0 mg/day 又は化合物固有のPDE値（以下の表及び補足文書を参照）までは安全性が確認されるとみなされる。

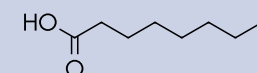
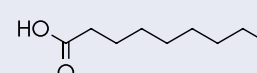
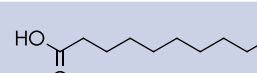
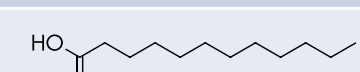
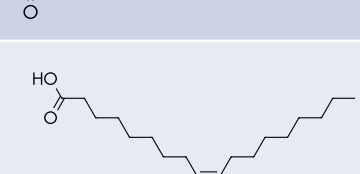
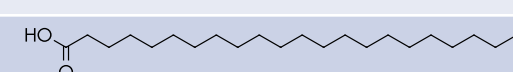
クラス1溶出物 (避けるべき溶出物)

化合物	CAS No.	急性許容曝露量 ($\mu\text{g/day}$)		慢性PDE値 ($\mu\text{g/day}$)		関連する素材
		経口	注射	経口	注射	
ベンゾ [a] ピレン	50-32-8	13	1.3	2.6	0.26	カーボンブラック
ビスフェノールA	80-05-7	2,083	21	417	4	ポリカーボネート 及びエポキシ樹脂

クラス3抽出物

(慢性注射投与によるPDE値が1 mg/day以上の、比較的低毒性の溶出物)

化合物	CAS No.	化学構造
2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール (BHT)	128-37-0	
エルカミド	112-84-5	
3- (3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) プロパン酸	20170-32-5	
4-tertアミルフェノール	80-46-6	
ゴムオリゴマーC ₂₁ H ₄₀	114123-73-8	

化合物	CAS No.	化学構造
カプリル酸 (C8)	124-07-5	
ノナン酸 (C9)	112-05-0	
カプリル酸 (C10)	334-48-5	
ラウリン酸 (C12)	143-07-7	
ミリスチン酸 (C14)	544-63-8	
パルミチン酸 (C16)	57-10-3	
ステアリン酸 (C18)	57-11-4	
オレイン酸 (C18)	112-80-1	
ドコサン酸 (C22)	112-85-6	

評価され、安全性評価に組み入れられるべきデータ

薬理学的/生物学的データ	総合的な安全性評価に影響を与えるような生物学的作用の可能性を示唆する <i>in vivo</i> 又は <i>in vitro</i> データが得られているかどうか検討すること（例：内分泌攪乱作用、抗コリン作用）
トキシコキネティクス（TK）	- 製剤の投与経路に対応するデータを評価し、要約する。 - 特に投与経路間の外挿が必要な場合は、吸収と生物学的利用率の間の潜在的な差を考慮する。 - 生体内蓄積の可能性を考慮すべきである。
全身毒性	- 関連する急性、亜急性／亜慢性及び慢性毒性試験を要約する。 - データのヒトへの外挿性を示す。 - ヒトの全身毒性の可能性を評価するための重要な（単一又は複数の）試験を明確にする。
感作性／局所刺激性	- 関連する入手可能な臨床及び非臨床データ（正当な理由があれば、<i>in silico</i> の評価により補足）を要約する。 - 規制上の分類（又はその欠如）を適宜利用してもよい。
生殖発生毒性試験（DART）	入手可能なDART試験の要約に加えて、内分泌攪乱特性に関するデータ及び／又は分類を評価し、含めること。
遺伝毒性及びがん原性試験	- 得られているデータを要約し、ヒトへの外挿性を示す。 - データが利用できない場合は、ICH M7に準拠した <i>in silico</i> 法を用いて評価する。 （注：ICH M7クラス4は溶出物には適用されない） - 遺伝毒性及び／又はがん原性の発現機序は、曝露量の許容範囲を決定する上で特に重要であることから、適宜記載すべきである。
追加情報	- 入手可能であれば、安全性評価に関連する追加情報も含める。 - 例：既存の健康に基づくリスク限度値／評価、臨床及び疫学データ、類似／関連化合物の毒性データ

$$\text{PDE} / \text{急性許容曝露量} = \frac{\text{NO(A)EL} \times 50 \text{ kg ヒト体重}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5} \times \text{F6} \times \text{F7}}$$

F1：種差

F2：個人差（感受性の違い、吸収のばらつきに配慮した係数）

F3：試験期間

F4：毒性の質（胎児毒性、発がん性、神経毒性など）

F5：NOELへの変換

F6：曝露経路を外挿するための修正係数（例：経口から注射）

F7：リードアクロス法を用いる場合に適用される修正係数

$$\text{PDE} / \text{急性許容曝露量} = \frac{\text{NO(A)EL} \times 50 \text{ kg ヒト体重}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5} \times \text{F6} \times \text{F7}}$$

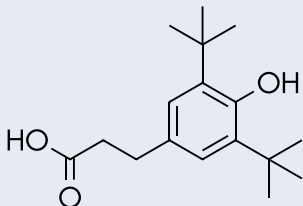
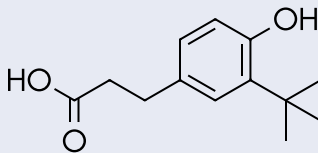
- 患者に一生涯より短い期間投与される医薬品では、短期曝露の毒性試験をPoDとして選択する場合に、通常適用される値よりも低いF3値を用いることが適切な場合があることに留意すべきである。この場合には、PDE値ではなく、許容曝露量が導かれる。
- より長期の追加の動物試験が利用可能な場合であっても、それらの試験のNOAEL値はより短期の曝露には関連しない可能性のある所見に基づいている可能性があり、したがって、当該医薬品の最も適切なPoDではない可能性がある。このような状況下では、短期曝露の毒性試験がPoDとして許容される場合もあるが、これにはLD50試験は含まれない
- 医薬品が間欠的に投与される場合、データによって裏づけられれば、ICH Q3Dに記載したF2についてのサブファクターアプローチを適用することができる。あるいは、F3の値を変更してもよい。

$$\text{PDE} / \text{急性許容曝露量} = \frac{\text{NO(A)EL} \times 50 \text{ kg ヒト体重}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5} \times \text{F6} \times \text{F7}}$$

- 例えば、注射投与での許容曝露量を導くために経口投与毒性データを用いる場合：
 - 経口生物学的利用率が1%未満の場合、F6 = 100（修正係数100で除す）
 - 経口生物学的利用率が1%以上50%未満の場合、F6 = 10（修正係数10で除す）
 - 経口生物学的利用率が50%以上90%未満の場合、F6 = 2（修正係数2で除す）
 - 経口生物学的利用率が90%以上の場合、F6 = 1（修正係数1で除す）
- 十分なin vivoデータがない場合には、Weight of Evidenceに基づく評価の一環として、又はin vivoデータの代わりに、他の試験法を採用すべきである。例えば、適切に裏付けられ、科学的に正当化されていれば、NAMアプローチ（吸収及び体内クリアランスを推定するin vitroデータとin silicoのPBPKモデルを統合）を用いて生物学的利用率を評価するためのデータを得ることができる。
- あるいは、F6にはデフォルトの修正係数100が提案されており、より小さい値を用いるには妥当性の説明が必要である（例：化合物の物理化学的特性に基づいた推論）。
- 十分に正当化されれば、適切な生物学的利用率のデータがあるサロゲート化合物が存在する場合には、リードアクロス法を用いてこれらのデータから生物学的利用率を推定してもよい。

$$\text{PDE} / \text{急性許容曝露量} = \frac{\text{NO(A)EL} \times 50 \text{ kg ヒト体重}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5} \times \text{F6} \times \text{F7}}$$

- リードアクロス法を利用する場合、対象とする溶出物との類似性（相異）のレベルに応じて、最大5の係数を使用することができる。一般に、本ガイドラインに記載された基準に基づいて代替化合物が類似していると考えられる場合、F7として1を適用することができる。

	溶出物	代替化合物
名称	3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニルプロパン酸 (イルガノックス1310)	3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸
構造		
CAS No.	20170-32-5	107551-67-7
分子量 (g/mol)	278.4	222.28
Log P	4.7	3

Weight of Evidenceに関する説明にあたっての考慮事項の例

毒性学的 エンドポイント	動物を用いない方法 (妥当性を示す)	in vivoモデル
全身毒性	リードアクロス法	ICH Q3A及びQ3Bガイドラインに記述された 安全性評価試験 地域ガイダンス（米国薬局方等）
局所毒性	リードアクロス法 <i>in vitro</i> モデル: 細胞毒性（米国薬局方<87>、<1031>） ウシ角膜混濁（BCOP: OECD 437）	ICH Q3A及びQ3Bガイドラインに記載された 安全性評価試験について考慮すべきである。 他の基準に従って評価した局所刺激性試験 （ISO 10993等）
遺伝毒性試験	ICH M7による <i>in silico</i> モデル	ICH M7参照

ご清聴ありがとうございました