

**「治験対象医薬品ヒト初回投与試験の安全性に関するガイダンス(案)の意見の募集について」  
に関する意見の募集に対して寄せられた御意見について**

厚生労働省医薬食品局審査管理課

平成23年5月11日から7月11日までのパブリックコメント募集の期間に13件の貴重なご意見が寄せられました。いずれのご意見もガイダンス案全般にわたっての多くのご指摘があったので、以下の表にご意見の内容等を整理して公表することとしました。ご協力いただいた皆様に感謝します。ただし、ご意見の重複のあったもの、ガイダンス案の内容や趣旨に変更を与えない語句の修正のご指摘、ご意見の趣旨が不明なものは省きましたので、ご容赦下さい。

意見番号	頁	項目番号	行 (項目内の 行目数:項目 目名は1行目)	該当する箇所	ご意見		回答
					提案のあった修正案	コメント	
1	1	概説	3、4	被験薬をヒトに初めて投与する際のリスク要因を予測し、		ヒトに初めて投与するとは世界で初めてなのかを意味するのか、国内で「臨床研究例がある場合はどうか? (類似意見他2件)	序論に以下の内容を追加しました。 【追加内容】 「本ガイダンスにおけるヒト初回投与試験とは、臨床試験の一般指針でいう、いわゆる第Ⅰ相試験のうち世界で初めて我が国で行われる新有効成分に関わる試験をいう。」
2	1	概説	4、5	さらに、被験薬の品質、非臨床・臨床試験の進め方及びヒト初回投与に関する計画について言及する。		このガイダンスはヒト初回投与試験のガイダンスなので、「非臨床試験」とあるのはおかしい。「非臨床試験及び」を削除すべき。	臨床のみのガイダンスでないことを明らかにするため、以下のように標題を修正しました。 【変更後】 「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」)
3	1	1 序論	11、12	なお、マイクロドーズ臨床試験が行われた場合には、その結果も有用な情報を提供する。		マイクロドーズ臨床試験は、薬効も毒性も示さない極低用量の試験であり、薬剤候補のスクリーニングに主に用いられる。このような試験の結果は、必ずしもヒト初回投与量の参考にはならないと考える。	ご指摘の通り該当箇所を削除し、修正しました。
4	1	1 序論	12	健康被験者あるいは患者でのヒト初回投与試験への移行の際には、		患者を用いてPI試験を実施する抗がん剤もこのガイドラインの適用範囲との考えでよいのか?	抗がん剤も適用範囲です。
5	1	1 序論	16~20	なお、試験結果は、被験薬に含まれる不純物により影響を受けることから、非臨床試験及び臨床試験を通じて被験薬の品質の一貫性が求められる。また、被験薬の品質、それ自体がヒト初回投与試験においてリスクを増大させるものであってはならない。		不純物だけに限ることではないので、あえて“不純物”記載は不要と考えられる。	以下のように修正しました。 【変更後】 「なお、ヒト初回投与試験においてリスクを増大させる可能性のある被験薬の品質についても配慮すべきである。」
6	1	1 序論	—	—	少なくとも、「本ガイダンスで説明する試験方法のうち個別の開発製剤の特質に応じて必要と判断されたものを実施すべき」といった注釈を序論に加えるべき。	医師主導治験の場合、本文書に示される非臨床安全性試験の全てについて個々の要否の判断は大学等研究者にとって困難である。学術機関が外部業者に委託する際に必要以上の試験項目が実施され公的研究費が不要に消費される結果となることが懸念される。	最新の知見に基づいてケース・バイ・ケースで対応することが必要なため、非臨床試験の個別の要否の判断については、薬事戦略相談を活用する等して、必要以上の試験項目が実施されることがないように配慮して下さい。
7	2	2 対象とする範囲	2、3	本ガイダンスは、新規の化学合成医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品に適用し、また、ワクチンにも適用可能な場合がある。		化学合成医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品双方に適用させるのであれば、それらを一緒にして述べるのではなく、別々に記載すべきである。	必ずしも別々に記載することは適当とは考えられないので趣旨は変更できませんが、適切な表現ぶりに変更しました。 【変更後】 新規の化学薬品及び生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)に適用する。
						高リスクに分類されるであろう生物製剤(特に抗体製剤)、リスクに幅のあると推測される低分子化合物が対象となっているが、リスクの要因の特定と検討すべき項目について、例えば高リスクの場合、依頼者が第三者の意見を聞くべきではないのか? 英国では、抗体医薬等が第三者委員会を設置することを推奨している。	リスク要因の特定と検討すべき事項等の検討については、PMDAとも相談する等して適切に対応して下さい。
						患者を用いてPI試験を実施する抗がん剤もこのガイドラインの適用範囲との考えでよいのか?	抗がん剤も適用範囲です。
						どのようなワクチンが適用可能なのか、具体的に示していただきたい。関連意見 新有効成分以外のワクチンも含まれるのか?	一部の治療用ワクチンが対象となりますが、誤解を生じないよう記載部分を削除しました。

8	2	2 対象とする範囲	4~6	ヒト初回投与試験前に実施される被験薬の品質確保、非臨床試験や単回及びそれに引き続く用量漸増試験を対象とする。	.....、各種非臨床試験ならびに臨床試験の初期段階で実施される単回投与試験及びそれに引き続く用量漸増試験を.....	反復投与は含まずか？	以下のように修正しました。 【変更後】 「主として、ヒト初回投与試験前に実施される被験薬の品質確保、非臨床試験やそれに引き続くヒト初回投与試験を対象とする。」
9	2	2 対象とする範囲	6、7	マイクロドーズ試験においては、我が国の指針及びICHM3(R2)ガイドラインを参照すべきである。		ICHM3(R2)の早期探索的臨床試験が本ガイドラインにおいてその範疇に不明確なので、該当しないことを明確にし、当ガイドラインもマイクロドーズ臨床試験と同様の扱いにすべき。	以下のように修正しました。 【変更後】 「なお、我が国の指針及びICHM3(R2)等に記載されているマイクロドーズ臨床試験を含む早期探索型試験については、該当するガイドラインを参照とされたい。」
10	2	3 ガイダンス主文	7、8	小児等の特別な集団においては、本ガイダンスで述べる原則に加え特別な考慮が必要である。		特別な配慮とは何か示すべき。	当ガイダンスは原則を示したものであり、特別な場合の考え方を示すことまで意図していないことから、該当部分を削除しましたが、小児等においてはインフォームドコンセントなど特別な配慮が必要です。
11	2	3.1 リスク要因	2、3	被験薬の重篤な有害作用発現の可能性を予測するためには、リスク要因を特定する必要がある。		リスク要因はその様に単純化出来ますか？難しいと思います。	リスク要因(作用機序、標的の特性、モデル動物の妥当性)を特定することが必要であり、単純化することとしているものではありません。
13	2	3.1.1)作用機序	3~5	また、生命維持に特に重要な生理的機能(心血管系、中枢神経系及び呼吸器系)に対する作用は、一般的にヒト初回投与前に明らかにしておくべきである。		ヒト初回投与前に、予測することは可能でも、「明らかにする」ことは不可能なので、表現を変更すべき。	当該部分は削除しました。
14	2	3.1.1)作用機序	6~8	非臨床安全性試験で検出されなかった毒性がヒトに生じる可能性を推定する際には、ヒト由来の細胞や組織を用いたin vitro試験によって示された薬理作用の種差に関する結果が有用である。		非臨床安全性試験で検出されなかった毒性がヒトで生じる可能性を推察することは、ヒトのin vivoデータがない時点でin vitro試験から推察することは非常に困難と考える。表現を検討すべき。	当該部分は削除しました。
15	3	3.1.1)作用機序	16~18	推定最小薬理作用量(MABEL: Minimal Anticipated Biological Effect Level)の推定に用いられる非臨床試験系の妥当性について、十分な説明が必要である。		非臨床試験系の妥当性とは具体的にどのようなことを指すのか？実施した種々の試験からMABEL推定の基準とした結果を得た選択理由であれば、そのように明確に記載すべき、妥当性ではなく正当性では？	以下のように修正しました。 【変更後】 初回投与量の設定において推定最小薬理作用量(MABEL: Minimal Anticipated Biological Effect Level)を用いることがある。
16	3	3.1.1)作用機序	22~25	標的分子の構造、組織分布、細胞特異性、生体内での制御機構、生物学的活性、疾患との関連性等を理解することで、薬理作用の種差、遺伝子多型、薬物相互作用等の予測に役立つ。		遺伝子多型は、その解析の結果からその前に記載されている事項に関する情報が得られるので、話の展開が逆ではないか？	関連部分とあわせて以下のように修正しました。 【変更後】 被験薬の主薬理作用及び副次的薬理作用を理解するためには、想定される作用機序に関する知見を検討することが重要である。In vitro及びin vivo試験系で観察された薬理作用(持続時間及び用量-反応関係)と想定される作用機序の関係を、可能な範囲で、被験薬への特異的な標的分子の特性、被験薬の受容体/標的への結合親和性と占有率から理解することが必要である。また、これらは薬理作用の種差、遺伝的(遺伝子)多型の影響、及び薬物相互作用等の予測に役立つ。
17	3	3.1.1)作用機序	26、27	①標的分子が、複数のシグナル伝達経路に関わる場合(例えば、標的分子が多様な生物学的活性を惹起する場合や生体内で広範に発現している場合)	下線部削除	標的分子が生体内に広範に発現している場合でも複数のシグナル伝達経路にかかわっているとは限らない。	関連部分とあわせて以下のように修正しました。 【変更後】 標的分子が、複数のシグナル伝達経路を活性化/遮断する場合(例えば、標的分子が多様な生物学的活性を惹起する場合)、もしくは免疫系のように生体内で広範に発現している場合又は生体の対応能を超えた薬理作用を発現する可能性がある場合(例えば、CD3又はCD28に対するスーパーアゴニストによるサイトカイン放出)
18	3	3.1.1)作用機序	29、30	生理学的フィードバック機構では十分に制御できない懸念のある生物学的カスケードやサイトカイン放出(例えば、CD3又はCD28に対するスーパーアゴニスト)	生理学的フィードバック機構では十分に制御できない懸念のある生物学的カスケード(例えば、CD3又はCD28に対するスーパーアゴニストによるサイトカイン放出)		

19	3	3.1.1)作用機序	-	-		EMAのガイドラインで特別な配慮が必要とされる作用機序事例として免疫系や血液凝固系が挙げられているが、なぜ、削除されているのか？	
20	3	3.1.1)作用機序	37、38	被験薬の分子構造に関する新規性(例えば、親化合物に比べて高い受容体相互作用を持つ新たな構造様式)。		親化合物とは何を示しているのか？ 特定できるのであれば、より具体的に示してほしい。	関連部分とあわせて削除しました。
21	4	3.1.2)標的の特性	8	② 標的分子の遺伝学的多様性が薬理学的作用に及ぼす影響		ヒトでの検討を重ねた結果得られた薬理学的データに対して検討を要するもので、ヒト初回投与時点で考慮できるものではない。	以下のように修正しました。 【変更後】 ② 標的分子の遺伝的(遺伝子)多型の有無
22	4	3.1.3)非臨床試験における動物モデルの妥当性	4~6	被験薬の薬理学的及び毒性学的影響について、適切なモデル動物又は相同タンパクを用いた代替法がない場合には、ヒトにおけるリスクが増大する。	削除	適切なモデル動物や相同タンパクを用いた代替法の有無とヒトでのリスクは無関係。モデル動物はあくまでも一定条件下での系、代替法の試験試験結果は必ずしも当該薬剤の結果とは関連しない。	ご指摘のとおり削除しました。
23	4	3.2.1)構造/物理的性質及び物質質量/力価の評価	2~5	糖タンパク質のように不均一性が高い被験薬で、このことが薬理プロファイルに影響を与える可能性のある場合は、このことと薬理作用との関係を明らかにしておく必要がある。		ヒト初回投与時に明らかになっているのは理想だが、現実にはこの時点でこの点を明確化するのには困難	以下のように修正しました。 【変更後】 「糖タンパク質のように不均一性が高い被験薬で、薬理プロファイルに影響を与える可能性のある場合は、薬理作用との関係を明らかにしておくことが望ましい。」
24	4	3.2.1)構造/物理的性質及び物質質量/力価の評価	6、7	初回投与量を設定するためには、物質質量に対する信頼性のある定量法を定めておくことが必要である。	初回投与量を設定するためには、物質質量に対する信頼性のある定量法を検討しておくことが必要である。	信頼性のある定量法は、開発の中で逐次改善されているので、一定の方法を規定する必要があるのか？検討するくらいが妥当ではないか？	定めておくことが必要なので原文のとおりとしました。
25	4	3.2.1)構造/物理的性質及び物質質量/力価の評価	9、10	投与量を物質質量で規定する場合も力価を測定し、比活性を求めておくべきである。	投与量を物質質量で規定する場合も力価を測定すべきである。加えて、 <u>比活性を求めておくことが望ましい。</u>	生物活性(力価)を測定することも必要だが、比活性での管理は必ずしも必須ではない。	以下のように修正しました。 【変更後】 「投与量を物質質量で規定する場合も力価を測定し、比活性を求めておくことが望ましい。」
26	4	3.2.1)構造/物理的性質及び物質質量/力価の評価	10、11	被験薬がタンパク質の場合、保存期間中に有効成分が劣化したり、容器等に吸着したりすることがあるので、被験薬の安定性や容器等への吸着性を検証し、意図する投与量が保証されていることを確認する。		被験薬がタンパク質如何に関わらず、低分子化合物においても分解生成物等の問題は生じる。	ヒト初回投与試験においてリスクを増大させる可能性のある要因を記載しているものであり、原文のとおりとしました。
27	4	3.2.2)不純物の管理	1、2	安全性への影響が懸念される不純物の混入が否定できない場合は、健康被害が生じないと考えられるレベルであることを確認する。		不純物の種類および最大量を規格値で設定し、その安全性について評価することの意味するのか？健康被害を生じないと考えられるレベルといっても、被験薬自体に何らかの生体への影響があるのであれば、中々不純物としての作用の確認は容易ではない。ヒト初回投与の段階で明らかにしておく必要があるのか	以下のように修正しました。 【変更後】 安全性への影響が懸念される不純物の混入が否定できない場合には、健康被害が生じないと考えられる基準を明確にしておく。
28	4	3.2.2)不純物の管理	-	-		ICHQ3A等では、不純物の安全性確認は臨床試験段階で使用される原薬には適用されていないが、本ガイドラインはこれらを超えてヒトに投与する前に不純物の安全性を必ず確保しなければならないのか？ また、ICHガイドライン参照との記載があるが、ICH要件は承認申請書作成時のものであり、ヒト初回投与試験前までに全て終了できるものとは限らないが、どこまで要求されるのか？	Q&AのQ1で解説しました。
29	4	3.2.2)不純物の管理	-	-		現在、ICHM7で検討されている「遺伝毒性不純物質」に関する記載の追記	序論に「最新の知見に基づいて考慮されたい」と記載済みであり、原文のとおりとしました。

30	5	3.2.3) 品質の一貫性の確保	1~6	非臨床試験とヒト初回投与試験に用いる被験薬は、同一ロットもしくはロット間で均質性が保証されたものでなければならない。(中略) 非臨床試験とヒト初回投与試験で被験薬の製法が異なる場合には、製法変更前後での同等性を確認すべきである。		意見1 この記載は非臨床試験に用いるロットとヒト初回投与試験に用いるロットとを比較したのではなく、それぞれの試験に用いる被験薬のロット内及びロット間の均質性について述べたものと理解して差し支えないか？ 意見2 治験薬GMP通知の考え方と整合性を図るため、「製法変更前後での同等性の確認」は「製法変更前後での品質の一貫性の確認」に改めるべき。 意見3 製法変更前後の同等性確認について、規格の設定されていないロットでの同等性の検証方法を明確にすべき。 意見4 品質の一貫性を確保すべき非臨床試験の範囲を明確にして欲しい	以下のように修正しました。 【変更後】 「3.2.3 非臨床試験で用いた被験薬との品質の一貫性の確保 ヒト初回投与試験に用いる被験薬は、非臨床試験で用いた被験薬との間で、安全性又は有効性に悪影響を与えるような3.2.1で示す構造やその他の特性、3.2.2で示す不純物等のプロファイルが異なるものであってはならない。」
31	5	3.2.3) 品質の一貫性の確保	6	遺伝子組換えタンパク質等を有効成分とする被験薬の同等性の考え方については、ICHQ5E及びS6……	生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)である被験薬の同等性/同質性の考え方については……	ICHガイドラインに書きぶりに合わせた	ご指摘の通り修正しました。
32	5	3.2.3) 品質の一貫性の確保	14~16	製造販売承認申請を見据え、効率的に医薬品開発を進めるため、規格を設定することが望ましい。規格の設定には、特性解析結果及びロット分析データを考慮する(ICHQ6A及びQ6Bガイドライン参照)		ICHQ6Aガイドラインの含量規格に記載されているとおり、安定性にも考慮することを追加するべき。	該当部分を削除し、3.2 被験薬の品質に以下のように追記しました。 【追記部分】 「また、製造販売承認申請を見据え、効率的に医薬品開発を進めるため、暫定的に規格及び試験方法を設定しておくことが望ましい。規格の設定は、ICHQ6A及びQ6Bガイドラインを参考にされたい。」
33	6	3.3.1) 動物モデルの妥当性の確認	20~22	たとえ動物モデルにおいて重篤な毒性が認められたとしても、この種特異性が原因となる場合はヒトでのリスクを意味するものではない。また、この逆の場合もある。	しかし、種特異性を示すことが、必ずしもヒトでのリスクを意味するものではない。	ヒトへの高い種特異性が原因となつて、動物で重篤な毒性が発現した(ことが明確な)場合というケースは想定しにくい。提案のとおりでないのではないかと、また、この逆の場合もあるについて趣旨が不明瞭。	ご指摘を踏まえ以下の通り修正しました。 【変更後】 前文「得られた知見の重要性については、 <i>in vivo</i> 、 <i>ex vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 試験成績を考慮する必要がある。 <i>in vitro</i> 試験においてヒトに対し、高い種特異性を示す被験薬の場合は、ヒトへのリスクを非臨床試験から評価することは難しい。」とあわせて削除
34	7	3.3.2) 薬力学	2、3	PD試験は作用機序を明らかにし、標的に対する生物学的影響に関する治験を提供するものでなければならない。		ヒト初回投与試験前に、被験薬の作用機序が必ずしも明確になっていない場合も多いため、「明らかにし」は「検討し」などに変更して意味合いを弱めることを考慮して頂きたい。	以下の通り修正しました。 【変更後】 薬力学(PD)試験は被験薬の生物学的影響とその標的並びに作用機序に関する知見を提供するためのものでなくてはならない。
35	7	3.3.2) 薬力学	4、5	一次的及び二次的PD的性質を、動物及びヒトの <i>in vitro</i> 系及び <i>in vivo</i> 動物モデルで十分に解明すべきである。	PDに関する一次的及び二次的性質	「一次的PD」「二次的PD」という単語は一般的ではないため、異なる単語を利用するか、または、注釈等が必要である。(類似意見 1件)	以下の通り修正しました。 【変更後】 被験薬の主たる作用及び副次的作用を、動物及びヒトの <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 動物モデルで十分に解明すべきである。
36	7	3.3.3) 薬物動態	2~4	ヒト初回投与前に、主要な安全性試験に使用された動物モデルにおいて動物及びヒトの薬物代謝、血漿タンパク結合、全身曝露データの評価を入手できるようにすべきである(ICH S3、S6及びM3(R2)ガイドライン)	意見1 ヒト初回投与前に、主要な安全性試験に使用された動物モデルにおける血漿中薬物濃度および血漿タンパク結合、および毒性試験での全身曝露データの評価を入手できるようにすべきである(ICH S3、S6及びM3(R2)ガイドライン)。 意見2 ヒト初回投与前に、主要な安全性試験に使用された動物モデルにおける全身曝露データ及び、動物及びヒトの薬物代謝、血漿タンパク結合を <i>in vivo</i> 、 <i>in vitro</i> で評価したデータを入手できるようにすべきである。 意見3 ヒト初回投与前に、主要な安全性試験に使用された動物モデルにおいて動物の薬物代謝、血漿タンパク結合、全身曝露データの評価を入手できるようにすべきである(ICH S3、S6、及びM3(R2)ガイドライン)。これらの薬物動態の成績には、ヒト細胞或いは組織を用いた <i>in vitro</i> の成績も含まれる場合がある。	意見1 EMAのGUIDELINEもICH S3、S6、M3が引用されているが、「Pharmacokinetic and toxicokinetic data」であり、ヒトの薬物代謝のデータは要求されていないので、EMEAのガイドラインと同様の要求にすべきではないのか。 意見2 ヒト初回投与前にヒトの薬物代謝データは通常得られておらず、薬物代謝及び血漿タンパク結合は <i>in vitro</i> で評価することもあり得る。 意見3 ヒトの初回投与前であるため、ヒトの成績は <i>in vitro</i> であることを明確にすべきである。	以下の通り修正しました。 【変更後】 動物及びヒトの薬物代謝や血漿タンパク結合に関する <i>in vitro</i> 試験成績、並びに安全性試験で使用した動物種における全身曝露データの評価をヒト初回投与前に入手できるようにすべきである(ICH S3、S6、及びM3(R2)ガイドライン)。

37	7	3.3.3 薬物動態	5、6	適切な動物モデルにおいてPD的効果が安全性の問題に結びつく疑いがある場合には、毒性試験で使用される用量より低用量での血中濃度も測定すべきである。	意見1「適切な動物モデルにおいて薬理作用が安全性の問題に結びつく疑いがある場合には、毒性が発現する曝露量未満での曝露作用プロファイルを明らかにすべきである。」 「ということか？」 意見2 適切な動物モデルにおいてPD的効果が安全性の問題に結びつく疑いがある場合には、薬効用量での血中濃度も測定すべきである。 意見3 適切な動物モデルにおいてPD的効果が安全性の問題に結びつく疑いがある場合には、当該PD的効果が求められる用量範囲での血中濃度も測定すべきである。	意見1 この文章の意図するところが明確でない。 意見2 「毒性試験で使用される用量より低用量での血中濃度」測定が必要な理由を明確にするため。  どのような用量かを明確にするため。	以下のように修正しました。 【変更後】 適切な動物モデルにおいてヒトでの安全性に影響を与える薬理作用が疑われた場合には、その薬理作用と曝露量(AUC/Cmax)との関係を検討すべきである。
38	8	3.3.4)安全性薬理	5~7	特に、免疫系を標的とする被験薬についてはヒト試料を含めたin vitro試験により、予期せぬ有害採用発現の可能性について検討しなければならない。	特に、種特異性の高い被験薬については、ヒト試料を含めたin vitro試験により、予期せぬ有害採用発現の可能性について検討しなければならない。	EMA文書の意識と考えられるが、限定しすぎと考えるため。	ご指摘の通り修正しました。
39	8	3.3.5 毒性試験	8、9	ヒトタンパクあるいはヒト型タンパクは、実験動物において免疫原性を示す傾向があり、……		ヒトタンパクとヒト型タンパクの違いは何か定義を示すべきである。なお、この記載ではどちらかで十分	ヒト型タンパクはヒト天然由来のものとは異なる構造を持つもので、特段の説明は不要と考えられるので原文の通りとしました。
40	8	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	-	-	-	本項は3.4臨床試験に移すべきではないのか	ご指摘の通り修正しました。
41	8	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	5	場合によっては複数の方法を用いるべきである。	ヒト初回投与量の算出には複数の方法が用いられ得る。への修正(修正しない場合には、参考文献の提示を希望)	どのような場合に複数の方法を採用すべきかを例示するか、適切な参考資料を提示されたい。提示等ができないならば提案の修正案のような一般的表現が適当。	該当部分を削除しました。
42	8	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	6~9	一般的にヒト初回投与量は、最も感度の高い動物種を用いた非臨床毒性試験における無毒性量(NOAEL)をもとに、アロメトリック補正(参考文献参照)あるいは、薬物動態情報に基づいて補正され、さらに被験薬の特性や臨床試験デザインを踏まえた安全係数を設定して算出される。		アロメトリック補正(参考文献参照)のNoを記載すべき。(他類似意見2件)	ご指摘の通り修正しました。
43	8	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	12~14	MABELを用いて初回投与量を設定する場合には、ヒトと動物の間で被験薬に対する生物学的活性に差異がないか検討し、in vitro及びin vivo試験から得られたPK/PDに関する全ての情報を利用すべきである。		EMAのガイドライン等では、PK/PDモデルリングによるとりまとめを推奨しているが、記載しないのか？	以下のように修正しました(3.4.2.bへ移行)。 【変更後】 MABELを用いて初回投与量を設定する場合には、ヒトと動物の間で被験薬に対する生物学的活性に差異がないか検討し、以下に示す情報を含めin vitro及びin vivo試験から得られた薬物動態(PK)/薬力学(PD)に関する全ての情報(例えば薬物動態(PK)/薬力学(PD)モデルを含む)を利用すべきである。
44	9	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	17	②ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞を用いた用量/反応曲線	②ヒト及び適切な動物種由来の標的細胞を用いた用量/反応曲線及び適切な動物種でのin vivo用量/曝露量-反応曲線	in vivoデータも活用できるため。	ご提案の追記部分は、「③ 適切な動物種を用いた薬理学的用量における推定曝露量」に含まれるため、原文の通りとしました。
45	9	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	26、27	例えば癌患者における従来の細胞毒性のある被験薬では、その他の手法も検討される。		その他の手法としてどのようなものがあるのか？	具体例をQ&AのQ3で解説しました。
46	9	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	-	-	MABELを用いて初回投与量を設定する場合(参考文献参照)には、ヒトと動物の間で被験薬に対する生物学的活性に差異がないか検討し、……	① FDAの初回最大投与量ガイドラインのように、NOAELの1/10を使うなど、具体的な算出法の例示が必要 ② MABEL及びNOAELを使った初回投与量の算出の具体例を示して欲しい。  巻末の参考文献、臨床⑤の文献が該当	具体例をQ&AのQ4で解説しました。
47	8	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	-	-		ヒト初回投与試験では、初回投与量の設定について、抗体医薬等を除いた場合、FDAガイドラインに基づいた算出をしているので、当該ガイドラインを参考資料に加えてはどうか。	ご指摘の通りFDAガイダンスを参考資料に加えました。

48	9	3.3.6 ヒト初回投与量の算出	—	—		EMAのガイドラインのように初回投与量を算出するための試験の信頼性について、被験者の安全性を確保する観点から何らかの考え方を示すべきである。	ご指摘のとおり以下の内容を追加しました。 【追加内容】 なお、MABELの設定の根拠とされる薬力学試験は、必ずしもGLPに準じて行わなくても良いが、信頼性の高いものであるべきである。
49	9	3.4 臨床試験 3.4.1 一般的な考え方	—	—	(検討すべき事項①～⑩の他に以下を追加) ・被験薬の適切な投与期間と観察期間	既存の非臨床の結果や被験薬の将来予測される使用法を考慮して期間を検討すべきと考える。	以下のように修正しました。 【変更後】 「⑤投与期間と観察期間」の追記と⑥以後の番号ずれ
50	10	3.4.1 一般的な考え方	22～24	治験依頼者は、治験実施計画書及び関連するリスク要因について専門家による評価を受け、これらの対策が適切に治験実施計画に組み込まれるようにすべきである。	ピアレビューを受け	「専門家」が特定の外部専門家のみを意味するように誤解をされるのを避けるため、「ピアレビューを受け」に変更することを提案する。	該当部分は、3.4.2治験実施計画書に記載を移行させましたが、内容は原文の通りとしました。
51	10	3.4.1 一般的な考え方	25～27	第Ⅰ相臨床試験でもプラセボ投与が含まれる場合がある。プラセボを使用する必要性、プラセボ又は被験薬を投与される被験者数を適切に考慮し、治験実施計画書に記載すべきである。		具体的にどのように考慮するのかが不明確。 薬理作用や、有害事象に対する予定された対処等を考慮し、被験者数を検討するということができれば、その旨を追記していただきたい。	該当部分は、3.4.2治験実施計画書に記載を移行させて、以下のように修正しました。 【変更後】 ヒト初回投与試験でもプラセボ投与が含まれる場合がある。その場合は、割付コードを開示する条件等を治験実施計画書に記載しておくべきである
52	10	3.4.2 治験実施計画書 3.4.2.1	6、7	治験対象集団(すなわち…)の選択は、被験薬ごとに治験依頼者によって以下の項目についてその正当性が十分に示めなければならない。	下線部を削除するべきである。	その正当性をどのように示すのか？ ここで「治験依頼者によって」と記載されているのが不自然である。試験のデザインなども治験依頼者が適切性を示すべきである。下線部を削除するべきである。	以下のように修正しました。 【変更後】 治験実施計画書は、被験薬ごとに標的分子に関する知見をもとに以下の項目について考察し、その正当性を可能な範囲で示す必要がある。
53	10	3.4.2.1	8～18(①～⑨)	①被験薬のリスク これらのリスク(及びそれについての不確実性)は、可能ならば定量化する。	①被験薬のリスク これらのリスク(及びそれについての不確実性)は、定量化することが望ましい。	どのように定量化するのか？	該当部分は、関連部分と併せて3.4.2治験実施計画書に記載を移行し、以下のように修正しました。 【変更後】 ①被験薬の品質に関わるリスク ②懸念される毒性 ③適切な動物モデル(非臨床試験)から得られた知見 ④適切な被験者集団(健康人・患者) ⑤予想される有害事象/副作用に対する被験者の忍容性 ⑥被験者の遺伝学的素因により被験者の反応に差異がでる可能性 ⑦患者が他の医薬品や医療手段から利益を得られる可能性 ⑧被験薬の予測される治療濃度域
				—	—	「標的分子」は重要であり、EUガイドラインと同様、項目として含めるべきである。	
				⑤患者間における個体間変動の大きさ	患者間における個体間変動の大きさの正当性とは何をどのように示すことが意図されているのか。		
				⑤患者間における個体間変動の大きさ⑥予想される有害事象/副作用に対する被験者の忍容性⑦対象となる患者群と健康被験者の間に薬理遺伝学的差異がある可能性 ⑦対象となる患者群と健康被験者の間に薬理遺伝学的差異がある可能性	「以下の項目について、その正当性を、治験対象集団の安全性確保に配慮し、可能な範囲で示す必要がある」を追記できないか？ 削除	ヒト初回投与試験実施時にこれら全ての情報について、その正当性を示すことは困難である。また、①の定量化のための方法論につき、参考となる資料を示して欲しい。 対象者でゲノム解析をしないと分からないので、ヒト初回投与の段階で対象集団の選択の正当性にこの件を考慮することは困難。	
54	10	3.4.2.1	19、20	患者を対象とする場合においても、可能な限り被験薬と同時期に別の薬物投与を行うことは避けるべきである。	患者を対象とする場合においても、特別な理由がない限り被験薬と同時期に別の薬物投与を行うことは避けるべきである。	新規配合剤、併用使用のみを目的とした化合物を考慮して、	ご指摘の通り修正しました。
55	11	3.4.2.1	22、23	最近臨床試験に参加した被験者は正当な理由が示されない限りヒト初回投与試験に参加させるべきではない。		「最近」とはどれくらいの期間か、ある程度示すべきである。「前の臨床試験の被験薬の薬物動態やその作用が残る期間を考慮し、通常3カ月以内」などと目安を示すとよい。最近では半減期が極端に長い抗体薬も増加しているため、前の臨床試験でこのような被験薬が投与されている場合は、更に長期間、試験間の時期を設けるべきである。(他 類似意見2件)	関連部分を含めて、該当部分を3.4.2aに移行して、以下のように修正しました。 【変更後】 「前の臨床試験の被験薬の薬物動態やその作用が残る期間を考慮し、当該試験と十分な期間をあけずに臨床試験に参加する被験者は正当な理由がない限りヒト初回投与試験に参加させるべきではない。」
56	11	3.4.2.1	—	—		女性被験者の取り扱いについて、ヒト初回投与試験で女性を対象とすることは場合にはありうるとの見解なのか？	女性を対象とする場合も排除していません。

57	11	3.4.2.3	—	単に新規化合物である場合と高リスクが予測されるものについて分けて記載	類薬があるような新規化合物と高リスクが予測される新規化合物では全く異なる試験デザインが採用される。前者の初回投与は単盲検あるいは二重盲検、プラセボ対照、群間比較、用量漸増試験が多く、抗体医薬のような高リスクな化合物では、初めは一人の被験者に被験薬を単回投与するように計画するので、被験薬のリスクで分類して記載するとより理解し	あえて分類して記載する必要はないと考えられるので、原文のままとしました。	
58	11	3.4.2.3	—	試験デザインの決定においては盲検性も重要なポイントであるので、考慮すべき点があれば記載	欧米では、通常、初回投与試験から盲検下で実施されるため、国内でも可能な限り盲検下で実施することが望まれる。ただし、被験者の安全確保、あるいは製剤、投与ルート選択の観点から、何がなんでも二重盲検ではなく、非盲検、単盲検あるいは評価医師には秘匿など、様々な方法をとらるものと考えます。	当ガイダンスの趣旨に合わないの で、原文のままとしました。	
59	11	3.4.2.3	1、2	通常、ヒト初回投与試験は、各用量ステップにおいて(場合によってはプラセボ数名を含む)群間漸増法で実施される。	「群間漸増法で実施される」は「やや限定的な表現であり、実態を反映していない。もう少し一般的な表現を用いるべきである。また、プラセボはほとんどの場合含まれているため、「場合によっては」の表現も不適当と考えられる。	関連部分を含めて、該当部分を3.4.2dに移行して、以下のように修正しました。 【変更後】 通常、ヒト初回投与試験は、群間漸増法で実施されるが、初回投与時には一人の被験者に被験薬を単回投与するように計画することが適切である。その後の用量群(場合によってはプラセボ数名を含む)においてもリスクを低減するため、例えば、用量を上げるたびにまず1名で安全性を評価してから進めることがより適切である場合もある。	
60	11	3.4.2.3	4~6	例えば、用量を上げるたびにまず1名で安全性を評価してから進めることがより適切である場合もある。	例えば、プラセボを用いた試験で用量を上げる場合、まずは、実薬、プラセボ各1名が割り付けられた被験者2名で安全性を評価してから進めることがより適切である場合もある。	ヒト初回投与試験でもプラセボを用いた試験で実施されることが多いため。	
61	11	3.4.2.3	8、9	観察期間の設定については、類似医薬品からの情報が得られる場合には、その経験情報と同定されたリスク要因を考慮すべきである。	観察期間の設定について以下の注意点を追記する。 ○薬物の遅発性反応等一般的に考慮すべき点(例:消失が早いものであっても投与後最低48時間くらいは観察する必要がある等) ○試験計画書に、観察期間変更の可能性とその手順しておくなど	FIH試験のため、有害事象や薬物の消失時期を予測することは難しく、試験開始後に延長することも少なくないため	
62	11	3.4.2.4 3.4.2.5	項目名	3.4.2.3 増量基準 3.4.2.5 用量増加の計画法	増量基準→一次投与量(用量)段階への移行 用量増加の計画法→用量漸増の計画法	増量基準には、基準というより増量の際の考慮すべき点が記載されており、増量基準と次の項の用量増加の使い分けが明確でないため。	ご指摘の通り修正しました。
63	11	3.4.2.4	9~12	各コホート間の投与間隔は、これらの検討が十分に行える期間が必要であり、非臨床及び臨床のPK/PDデータ、さらに、入手可能ならば、類似医薬品のデータも考慮し定められるべきである。	各コホート間の投与間隔は、これらの検討が十分に行える期間が必要であり、非臨床のPK/PDデータ、さらに、入手可能ならば、類似医薬品のデータも考慮し定められるべきである。また、ヒト初回投与試験の中で入手した安全性及びPK/PDデータにより、各コホート間の投与間隔を調節することが必要な場合もある。	ヒト初回投与試験の場合、「臨床のPK/PDデータ」は存在しないので、それを考慮して各コホート間の投与間隔を治験実施計画書に定めることはできない。その試験の中で出てきた安全性及びPK/PDデータにより、各コホート間の投与間隔を調節することはすべきことはある。これを意図しているのなら、以下のように提案する。	当該部分は削除しました。
64	11	3.4.2.4	—	—	試験計画時に最大投与量について考慮すべき点があれば追記する。	抗がん剤などの特殊なケースを除いてMTDを検討する必要はなく、臨床用量をカバーする投与量範囲で検討すれば良いと理解している。	特段記載する必要はないと考えられるので、原文のままとしました。
65	12	3.4.2.5	9、10	すでにヒトで試された用量で得られた被験薬の濃度、PD的作用及び安全性についての情報がある場合には、これらは参照すべき最も重要な情報である。	—	下線部分は、被験薬のことを意味しているのであれば、上記と同様の理由でおかしい。もし類似医薬品のデータの何を意味しているのであれば、それと判るように記載を変更すべきである。	以下のように修正しました。 【変更後】 すでにマイクロドーズ試験等でヒトでの被験薬の濃度、薬理作用及び安全性についての情報がある場合には、それらを参照すべきである。
66	12	3.4.2.5	14~16	ヒトにおける情報がない場合での投与量増量幅の決定は不確実性を含んでおり、前のコホートから得られたPK/PDおよび安全性の情報をもとに投与量、用量増加手法を見直ししなければならないこともありえる。	—	上記と同様、「ヒトにおける情報がない場合」は、もし、類薬のことを意味しているのであれば、そのことを明示すべきである。	上記の修正で対応しました。

67	12	3.4.2.7	4~6	治験に関わる臨床スタッフは、これらの反応、あるいは当該の反応以外の重篤な有害事象/副作用を見出すためのトレーニングを受ける必要がある。		「トレーニング」に関連し、治験依頼者より行われるべき情報提供において、治験薬概要書及び治験実施計画書以外に想定されているトレーニング方法があればお教えいただきたい。(類似意見1件)	関連部分を含めて、該当部分を3.4.2hに移行して、以下のように修正しました。 【変更後】 治験に関わる臨床従事者は、これらの反応、あるいは当該の反応以外の重篤な有害事象/副作用を見い
68	13	3.4.3臨床試験の実施場所及び人員			治験依頼者としてFIH試験の施設選択において考慮すべき点があれば記載	治験依頼者として、被験者の安全確保と被験薬の安全性の評価を達成するには、科学的な試験計画書の作成に加え、適切な臨床サイトを選択することが要件であると考えられるため。	施設の選択は、治験依頼者が被験薬の性質と試験を考慮し、3.4.3に記載されていることが可能な施設を選択することが必要と考えます。
69	13	3.4.3臨床試験の実施場所及び人員	6~8	臨床試験に従事する施設は、緊急事態(心肺停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等)に対応可能な設備やスタッフを備え、被験者の移動や治療に関する責任と業務遂行についての手順を定めた集中治療施設を利用できるようにしておく。	臨床試験に従事する施設は、緊急事態(心肺停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等)に対応可能なよう、最新の救急の知識について訓練を受けたスタッフを備え、被験者の移動や治療に関する責任と業務遂行についての手順書を定め、十分な救急対応ができる時間内に受け入れ可能な集中治療施設を利用できるように合意しておく。	前段は英国の認証基準に倣ったもの、後段は手順を定めるのは実施施設側であり、救急対応施設とは契約や覚書きが交わされていることが通常であるため。	以下のように修正しました。 【変更後】 「臨床試験に従事する施設は、緊急事態(心肺停止状態、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群、意識消失、けいれん、ショック等)に対応可能な設備や医師等を備え、また被験者の移動や治療に関する責任と業務遂行についての手順を定めた救急救命施設(外部を含む)を利用できるようにしておくべきである。」
70	14	参考文献				参考文献として、以下を追加した方がよいのではないかと？ Guidance for Industry, Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers	ご指摘の通り修正しました。
71	14	参考文献				それぞれの文献が、ガイド欄のどの部分の参考とすべきなのか、本文とのリンクを明確にしてほしい	引用箇所が多数で記述が複雑になるため、原文のままとしました。
72	14	参考文献				マイクロドーズ臨床試験に関する指針を加えるべき	ご指摘の通り修正しました。
73	15	参考文献				非臨床⑥のPosition Paperは不要ICHM3がカバー	ご指摘の通り修正しました。
74	15	参考文献				非臨床と臨床ICHのトピック番号を付して欲しい。	ご指摘の通り修正しました。















