

薬食審査発 0604 第 1 号

平成 22 年 6 月 4 日

都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて

今般、新たに「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」を別添のとおり定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）が組織され、その合意に基づき、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が制定された。

2. 本ガイドラインの要点

- (1) 本ガイドラインは、進行がんで治療方法の選択肢が限られた患者の治療を目的として臨床試験を行う抗悪性腫瘍薬の開発にあたって必要となる非臨床評価について指針を示している。
- (2) 本ガイドラインでは、抗悪性腫瘍薬の非臨床試験が他のガイドラインに必ずしも準拠しない点について記載しており、抗悪性腫瘍薬の開発においては、他のICHガイドライン等に記載されている原則を適宜考慮すること。



3. 今後の取扱い

医薬品製造販売承認申請に際し、本ガイドラインに基づいて作成された資料を、この通知の通知日より、添付すべき非臨床試験に関する資料とすることができるものとする。

以上

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン

目次

1.	緒言.....	1
1.1	ガイドラインの目的.....	1
1.2	背景.....	1
1.3	適用範囲.....	2
1.4	一般原則.....	2
2.	非臨床評価のために必要な試験.....	3
2.1	薬効薬理.....	3
2.2	安全性薬理.....	3
2.3	薬物動態.....	3
2.4	一般毒性.....	4
2.5	生殖発生毒性.....	4
2.6	遺伝毒性.....	5
2.7	がん原性.....	5
2.8	免疫毒性.....	5
2.9	光安全性.....	5
3.	臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験.....	6
3.1	ヒトに初めて投与する際の初回投与量.....	6
3.2	臨床試験での増量計画と最高投与量.....	6
3.3	初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール.....	6
3.4	臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間.....	7
3.5	医薬品の併用.....	7
3.6	小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験.....	7
4.	他の考慮すべき事項.....	8
4.1	コンジュゲート製剤.....	8
4.2	リポソーム製剤.....	8
4.3	代謝物の評価.....	8
4.4	不純物の評価.....	8
5.	注釈.....	10

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験プログラムを適切にデザインするための情報を提供することにある。本ガイドラインは、進行がんで治療方法の選択肢が限られた患者の治療を目的として臨床試験を行う抗悪性腫瘍薬の開発にあたって必要となる非臨床評価について勧告を行うものである。

本ガイドラインは、3R（使用動物数の削減・動物の苦痛軽減・代替法の利用）の原則に従い動物及びその他の資源の不必要な使用を避ける一方、抗悪性腫瘍薬の開発を促進・加速し、かつ患者を不必要な副作用から守ることを目的としている。

抗悪性腫瘍薬の開発においては、他の ICH ガイドラインに記載されている原則を適宜考慮するものとする。本ガイドラインでは、非臨床試験についての勧告が他のガイドラインに必ずしも準拠しない点について記載する。

1.2 背景

悪性腫瘍は、生命を脅かす疾患であり、死亡率が高く、既存の治療法の効果が限定的であることから、より迅速に有効な新規抗悪性腫瘍薬を患者に提供することが望まれている。

進行がんで治療方法の選択肢が限られた患者の治療を目的として臨床試験を行う抗悪性腫瘍薬の開発に必要とされる非臨床試験のデザインと実施に関しては、これまで国際的に合意された指針がない。非臨床評価を実施する目的は、以下のとおりである。

- 1) 医薬品の薬理学的特性を明らかにする。
- 2) 初めてヒトに投与する際の安全な初回投与量を確立する。
- 3) 医薬品の毒性プロファイル（例、標的器官の特定、曝露量－反応関係、及び回復性）を明らかにする。

抗悪性腫瘍薬の開発では、病態が進行性で致死的な悪性腫瘍患者が臨床試験に参加することが多く、さらに、臨床投与量が副作用発現量と非常に近い又は同じであることもまれでない。このような理由から、抗悪性腫瘍薬の非臨床試験のデザインに必要とされる試験の種類と実施時期、そして柔軟性といった要素は、他の医薬品の非臨床試験で必要な要素とは異なる場合がある。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者の治療を目的として開発される医薬品に関する情報を提供する。本ガイドラインでは、当該患者集団を進行がん患者と称する。本ガイドラインは、投与経路にかかわらず、低分子医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）に適用する。本ガイドラインでは、進行がん患者における抗悪性腫瘍薬の開発に関連した非臨床試験の種類と実施時期について記載する。なお、必要な場合は、他のガイドラインを適宜参照すべきである。本ガイドラインでは、選択可能な治療法に対して不応性ないし抵抗性であり、現在の治療法の有効性を期待できない進行がん患者における初回臨床試験を行う上で最小限考慮すべき事項について記載する。通常、進行がん患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び二次あるいは一次治療のための臨床試験に移行する場合においても、第Ⅰ相臨床試験開始前に実施した非臨床試験成績及び第Ⅰ相臨床試験成績で十分と考えられる。更に、本ガイドラインでは、進行がん患者における臨床開発の継続中に収集すべき非臨床試験成績についても述べる。長期生存が期待できるがん患者集団において抗悪性腫瘍薬の臨床試験を継続する場合（例：悪性腫瘍の再発リスクの低下を目的に長期間投与する医薬品など）、追加すべき非臨床試験やその実施時期は、非臨床試験成績及び臨床試験成績と、そこで観察された毒性の特徴によって決定される。

本ガイドラインは、健康被験者を対象とした臨床試験、悪性腫瘍の予防、患者の随伴症状の緩和、化学療法に伴う副作用の治療を目的とした医薬品、ワクチン、細胞治療や遺伝子治療には適用されない。健康被験者を対象とした臨床試験を実施する場合には、ICH M3(R2)ガイドラインに準拠するものとする。放射性医薬品については、本ガイドラインの対象外であるが、本ガイドラインに記載される原則の一部を適用できる。

1.4 一般原則

新規医薬品の開発においては、当該医薬品の薬理学的特性及び毒性学的特性を明らかにするようデザインされた非臨床試験が必要である。個々の医薬品の特性や臨床使用に関連した新たな安全性を確認するために、「標準的な」非臨床試験の実施方法の修正が必要となる場合がある。

開発過程では製造工程に変更が生じることもありうるが、非臨床試験に用いる被験物質の有効成分は、その特性が十分に明らかにされていなければならない、臨床試験で用いられる被験物質のそれと同等であるべきである。

通常、医薬品開発のために必要な非臨床安全性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って行わなければならない。

2. 非臨床評価のために必要な試験

2.1 薬効薬理

第 I 相臨床試験開始前に、その医薬品の作用機序、投与スケジュール依存性及び抗腫瘍作用の概略を明らかにしておかなければならない。薬効薬理試験では、標的とする臓器や作用機序に応じた適切な試験モデルを選択すべきであるが、必ずしも臨床で適応となる腫瘍と同種の腫瘍を対象とした試験を実施する必要はない。

薬効薬理試験では、以下のことが明らかとなる。

- 作用機序、投与スケジュール依存性及び抗腫瘍作用の非臨床レベルでの検証。
- 投与スケジュールや増量計画の指針。
- 試験動物種を選択に必要な情報。
- 適切な試験の場合、初回投与量やバイオマーカーの選択のための情報。
- 適切な試験の場合、医薬品の併用投与の妥当性に関する情報。

医薬品の副次的薬理作用を理解することは、ヒトにおける安全性評価に役立つこともあることから、必要に応じてこれらの特性の検討を行う。

2.2 安全性薬理

生命維持に重要な器官の機能（心血管系、呼吸器系、中枢神経系など）に対する医薬品の影響に関する情報は、臨床試験開始前に入手しておかなければならない。これらのパラメータの評価は、一般毒性試験に含めても良い。通常は、一般毒性試験における詳細な症状観察や非げっ歯類での適切な心電図測定で十分と考えられる。進行がん患者における臨床試験のために、独立した安全性薬理試験の実施は必要ない。臨床試験において、患者を重大なリスクにさらすような新たな具体的懸念がある場合、ICH S7A あるいは S7B ガイドラインに準拠した安全性薬理試験の実施を考慮すべきである。具体的な懸念がない場合には、臨床試験の実施あるいは製造販売承認申請のために独立したこれらの試験の実施は必要ない。

2.3 薬物動態

非臨床試験で使用する動物種における最高血漿/血清中濃度（C_{max}）、濃度曲線下面積（AUC）及び半減期（ $t_{1/2}$ ）などの一般的な薬物動態学的パラメータを評価しておくことは、第 I 相臨床試験における投与量選択、投与スケジュール、増量計画を安全に進める上で有用な場合がある。通常、動物における吸収・分布・代謝・排泄に関する詳細な情報は、臨床開発と並行して入手すべきである。

2.4 一般毒性

進行がん患者を対象とした第 I 相臨床試験の主な目的は、医薬品の安全性を評価することである。第 I 相臨床試験では、最大耐量 (MTD) までの投与及び用量制限毒性 (DLT) の評価が行われる。抗悪性腫瘍薬の臨床使用のために、非臨床毒性試験で無毒性量 (NOAEL) 又は無作用量 (NOEL) を求めることは必須でない。医薬品の毒性は投与スケジュールに大きく影響されることから、臨床投与スケジュールと類似した投与スケジュールによる非臨床毒性試験を実施すべきである。このことについては 3.3 及び 3.4 項でより詳細に述べる。

重篤な有害作用が可逆的か非可逆的かを判断するためには、観察された毒性からの回復性について評価を行うべきである。臨床曝露量と同程度の曝露量で重篤な毒性が認められ、科学的評価によって回復性の予測ができない場合は、投与期間終了後に休薬期間を含む試験の実施が必要である。この科学的評価には、病変の広がりや重篤度、当該病変の存在する器官系の再生能の検討などが含まれる。回復性試験の結果は、臨床開発に反映されなければならない。回復性試験において、完全に回復する期間まで観察する必要はない。(注釈 1 参照)

低分子医薬品の場合、一般毒性試験には通常、げっ歯類及び非げっ歯類を用いるが、医薬品の特性によっては、別のアプローチが適切である場合もあり、ケースバイケースでの判断が必要である。例えば、分裂の速い細胞を標的とし、遺伝毒性が陽性の医薬品であって、げっ歯類が適切な動物種である場合は、1 種のげっ歯類で反復投与毒性試験を実施すれば十分と考えられる。バイオ医薬品に関する、動物種の数については ICH S6 ガイドラインを参照のこと。

トキシコキネティクスの評価は、適宜実施すべきである。

2.5 生殖発生毒性

妊娠中又は妊娠する可能性のある患者に、胚や胎児に対する潜在的なリスクに関する情報を提供するために、胚・胎児に関する毒性試験を行う。抗悪性腫瘍薬の胚・胎児発生に関する試験は製造販売承認申請までには実施すべきであるが、進行がん患者の治療を目的として臨床試験を実施するためには必須でない。なお、遺伝毒性が陽性で、分裂の速い細胞 (例: 陰窩細胞、骨髄など) を標的とする医薬品や、発生毒性を誘発することが既に知られている系統の医薬品について、これらの試験は製造販売承認申請においても必須でない。

低分子医薬品では、ICH S5(R2)ガイドラインに準拠し、胚・胎児発生に関する試験を通常 2 種の動物種で実施する。第一の動物種において胚・胎児致死作用又は催奇形性が陽性の場合、第二の動物種での試験は通常必要としない。

バイオ医薬品では、適切な1種の動物種での評価で通常十分と考えられる。この評価は、器官形成期における毒性の解析で行うか、あるいはICH S6 ガイドラインに記載された試験デザインで実施することも可能であるが、科学的正当性がある場合、別のアプローチを考慮してもよい。別のアプローチには、当該医薬品に関する文献的評価、胎盤通過性や、直接あるいは間接的作用に関する解析などが含まれる。

進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施あるいは製造販売承認申請のためには、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は必要でない。一般毒性試験で得られた当該医薬品の生殖器官に及ぼす影響を、雌雄の受胎能障害の評価の根拠として用いるべきである。

進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施あるいは製造販売承認申請のためには、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は通常必要ない。

2.6 遺伝毒性

進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施のために、遺伝毒性試験は必須でないが、製造販売承認申請までには実施すべきである（ICH S2 ガイドライン参照）。バイオ医薬品に関しては、ICH S6 ガイドラインに準拠する。*In vitro* 試験で遺伝毒性が陽性の場合、*in vivo* 試験は必要でない。

2.7 がん原性

抗悪性腫瘍薬のがん原性試験実施の必要性については、ICH S1A ガイドラインに準拠する。進行がんの患者の治療を目的とした医薬品の製造販売承認申請には、がん原性試験は必要とされない。

2.8 免疫毒性

多くの抗悪性腫瘍薬では、一般毒性試験の検査項目で製造販売承認申請に必要な免疫毒性に関する評価が可能であると考えられる。免疫調節医薬品の場合は、追加的な評価項目（フローサイトメトリーによる免疫フェノタイプ検査など）を検討することが望ましい。

2.9 光安全性

当該医薬品の光化学的特性及び同じ系統に属する他の医薬品に関する情報に基づき、第I相臨床試験前に光毒性の初期評価を行うべきである。初期評価結果から光毒性に関する潜在的リスクが示された場合、外来患者を対象とした臨床試験において適切な保護措置をとるべきである。非臨床試験成績あるいは臨床使用経験から、光安全性のリスクが適切に評価することができないと考えられる場合は、ICH M3(R2)ガイドラインに準拠し、光安全性評価を製造販売承認申請前に実施する。

3. 臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験

3.1 ヒトに初めて投与する際の初回投与量

初回投与量選択の目的は、薬理作用が期待され、合理的に安全な投与量を明らかにすることである。初回投与量は、入手可能なすべての非臨床試験成績（薬物動態、薬力学、毒性など）によって科学的に裏付けられるべきであり、様々な手法により選択される（注釈 2）。全身投与される低分子医薬品の多くにおいては、通常、体表面積を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿を行う。低分子及びバイオ医薬品のいずれにおいても、体重、AUC、その他の曝露量パラメータに基づいて投与量を外挿することが適切な場合もある。

免疫系に対しアゴニスト作用を有するバイオ医薬品では、推定最小薬理作用量（MABEL）を用いた初回投与量の選択を考慮すべきである。

3.2 臨床試験での増量計画と最高投与量

通常、悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験における増量計画又は最高投与量は、非臨床試験で検討した最高投与量あるいは曝露量による制限を受けない。非臨床毒性試験において、重篤な毒性に関する急峻な用量あるいは曝露量反応曲線が得られる場合、又はあらかじめ重篤な毒性に関する適切なマーカーがない場合は、通常よりも小刻みな増量計画（例えば公比 2 以下）を考慮すべきである。

3.3 初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール

第 I 相臨床試験では、患者の反応によってさらに投与を継続することができる。既に終了した毒性試験の投与期間を越えて実施される場合でも、投与を継続するための新たな毒性試験は必要とされない。

非臨床試験のデザインは、初回臨床試験で利用される可能性がある様々な投与スケジュールに対応できるよう、適切に設定すべきである。毒性試験は、必ずしも臨床試験スケジュールに従う必要がないが、臨床投与量やスケジュール設定の根拠となり、かつ、潜在的な毒性を特定できるように実施しなければならない。例えば、試験動物種における半減期とヒトでの推定あるいは既知の半減期は、考慮すべき要素のひとつである。ほかにも、曝露量評価、毒性プロファイル、受容体飽和度などは、考慮すべき要素となり得る。表 1 は、通常の抗悪性腫瘍薬の開発における非臨床投与スケジュールの一例である。この投与スケジュールは、低分子医薬品及びバイオ医薬品に用いることができる。臨床投与スケジュールを変更するために十分な毒性情報がない場合は、1 種類の動物種を用いた毒性試験を追加実施する。

3.4 臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間

通常、進行がん患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び二次あるいは一次治療のための臨床試験に移行するには、第Ⅰ相臨床試験のために必要な非臨床試験成績及び第Ⅰ相臨床試験成績で十分と考えられる。進行がん患者の治療に用いる抗悪性腫瘍薬の開発を継続するためには、予定される臨床投与スケジュールに従った3カ月間投与毒性試験の結果を、第Ⅲ相臨床試験開始までに入手しなければならない。進行がん患者の治療を目的とした多くの抗悪性腫瘍薬では、製造販売承認申請のための毒性試験の投与期間も、3カ月間で十分と考えられる。

臨床投与スケジュールの変更を考慮する場合には、既存の臨床試験成績によりその妥当性を示すべきである。臨床試験成績だけで妥当性が十分に示せない場合は、3.3項の記載内容を考慮すべきである。

3.5 医薬品の併用

併用投与が計画されている抗悪性腫瘍薬については、個々の医薬品について十分な毒性評価を行うと共に、併用投与の根拠を裏付ける成績を臨床試験開始前に入手しなければならない。通常、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬において、併用投与の安全性を検討するための毒性試験は必要でない。また、既にヒトでの毒性プロファイルが明らかな医薬品の場合も、併用投与の安全性を評価するための毒性試験は、通常必要でない。併用投与する医薬品の中に開発の早期段階にあり、ヒトでの毒性プロファイルが明らかでない医薬品が含まれる場合は、併用投与を行う根拠を裏付ける薬理試験を行うべきである。当該試験では、致死性、一般症状、体重などの限られた安全性評価項目を含め、併用投与により大幅な毒性の増強がなく、抗腫瘍効果の増強があることを示すべきである。併用投与による毒性試験実施の必要性は、それらの情報に基づいて判断すべきである。

3.6 小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験

小児を対象とする抗悪性腫瘍薬の開発には、通常、成人における安全な投与量を参考として、十分低い投与量を用いる初回臨床試験が行われている。本ガイドラインに記載された非臨床試験に関する内容は、小児を対象とする場合にも適用される。しかし、当該医薬品の対象として小児を組み入れるために幼若動物を用いた試験を追加する必要はない。ただし、成人における安全性情報及び非臨床試験成績が対象年齢層の小児での安全性を評価する上で不十分であると考えられる場合は、幼若動物を用いた毒性試験の実施を考慮すべきである。

4. 他の考慮すべき事項

4.1 コンジュゲート製剤

コンジュゲート製剤とは、タンパク、脂質、糖などの担体分子に共有結合している医薬品を指す。コンジュゲート製剤としての安全性評価が最も重要であり、使用されているリンカーなどコンジュゲート構成成分の安全性については限定的な評価でよい。試験動物種やヒトの血漿中におけるコンジュゲート製剤の安定性試験成績を、入手すべきである。トキシコキネティクスに関しては、コンジュゲート製剤投与後のコンジュゲートされた医薬品と非コンジュゲート状態の医薬品の双方について評価する必要がある。

4.2 リポソーム製剤

リポソームに封入される医薬品の特徴が明確である場合、リポソーム製剤としての毒性試験の一部は、省略することが可能である。リポソーム製剤としての安全性を評価すべきであり、リポソームに封入されていない状態での医薬品や担体の安全性については当該毒性試験の一部として行うなど限定的な評価でよい。本項に記載されている原則は、類似する他の担体にも適用できる。トキシコキネティクスに関する評価は、適切に実施する。可能ならば、トキシコキネティクスに関する評価は、リポソーム製剤を投与した後でのリポソーム製剤としての医薬品と遊離した医薬品の双方について行うべきである。

4.3 代謝物の評価

動物で認められなかった代謝物がヒトにおいて認められる場合がある。これらの代謝物に関して、進行がん患者の治療を目的に開発される抗悪性腫瘍薬では、別個に安全性評価を行う必要はない。

4.4 不純物の評価

不純物の基準値は、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに記載されているように、無視できる程度のリスクに基づいて設定されるものと認識されている。抗悪性腫瘍薬に関しては、不純物がこれらのガイドラインで設定された基準値を上回って存在しても許容されるが、製造販売承認申請においてその妥当性の根拠を示すべきである。妥当性の根拠には、治療対象疾患と患者集団、親化合物の性質（薬理学的特性、遺伝毒性、がん原性など）、治療期間、不純物削減が製造に与える影響などが含まれる。さらに、非臨床試験で用いられた投与量あるいは濃度について臨床投与量と比較して考察することにより、安全性が確認される必要がある。遺伝毒性が陽性の不純物に関しては、悪性腫瘍の生涯リスクの上昇に基づいて基準値が設定されてきた。しかし、進行がん患者の治療を目的として開発される抗悪性腫瘍薬においては、従来手法によるものでなく、前述の妥当性の根拠に基づいて、より高い基準値の設定も考慮すべきである。なお、動物やヒトの試験で代謝物として認められる不純物は、安全性が確認されていると考えてよい。

表1：初回臨床試験を実施するための抗悪性腫瘍薬の投与スケジュール例¹

臨床投与スケジュール	非臨床投与スケジュール例 ^{2,3,4}
3～4週間に1回投与	単回投与
3週ごとに5日間連日投与	5日間連日投与
1週おきに5～7日連日投与	5～7日間連日、1週間休薬、2サイクル
週1回3週間投与、1週間休薬	週1回3週間投与
週に2回又は3回投与	週に2回又は3回、4週間投与
連日投与	4週間連日投与
週1回毎週投与	週1回、4～5回投与

- ¹ 表1には投与スケジュール例を示した。非臨床試験における毒性評価の時期は、予測される毒性プロファイルと臨床投与スケジュールに基づいて科学的に判断すべきである。例えば、早期の毒性を検討するために投与期間終了直後に剖検する場合と、遅延毒性を検討するため休薬期間を設けて剖検する場合の両者を考慮すべきである。
- ² 臨床投与スケジュールと非臨床毒性試験との関連性の柔軟性に関する詳細は、3.3項を参照のこと。
- ³ 本表に示した投与スケジュール例では回復期間が規定されていない（2.4項及び注釈1を参照）。
- ⁴ 本表に示されている投与スケジュール例で、薬力学的効果が長い医薬品や半減期の長い医薬品、アナフィラキシー反応を起こす可能性のある医薬品などに関しては、必要に応じて修正を加えるべきである。さらに、免疫原性の潜在的な影響についても考慮すべきである（ICH S6ガイドライン参照）。

5. 注釈

1. 非げっ歯類での試験は、通常 1 群当たり雌雄各 3 匹以上の投与群及び 1 群当たり雌雄各 2 匹の回復群で構成される。通常、雌雄両性を用いるべきであるが、雌雄いずれかを用いない場合はその根拠を示す必要がある。
2. 多くの低分子医薬品では、げっ歯類で供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量 (STD_{10}) の 1/10 量を初回投与用量として設定するのが一般的である。非げっ歯類が最も適切な動物種である場合には、重篤な毒性が発現しない最大投与量 (HNSTD) の 1/6 量が、通常初回投与量として適切と考えられる。HNSTD とは、死亡、致死性の毒性又は非可逆的な毒性を生じさせない最高投与量と定義される。

