

における6ヵ月の毒性試験、及び非げっ歯類における3ヵ月の毒性試験によって、3ヵ月までの臨床試験の実施が認められる。より長期間の臨床試験の実施に当たっては、げっ歯類での6ヵ月の毒性試験及び非げっ歯類での9ヵ月の毒性試験を実施することが望ましい。

表 2

EUにおいて第Ⅲ相試験を実施するための、及び3極において承認を受けるための反復投与毒性試験の期間

臨床試験の期間	反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
～2週	1ヵ月	1ヵ月
～1ヵ月	3ヵ月	3ヵ月
～3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月* **
>3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月*

* 原則として9ヵ月であるが、より短期の試験で済む場合又はより長期の試験が必要な場合がある。これについてはICH S4ガイドライン「げっ歯類及び非げっ歯類での毒性試験における慢性毒性試験の期間」(11)に関する通知(近日中に通知する予定)を参照されたい。

** EUにおいて第Ⅲ相試験を実施するためには、3ヵ月の試験でよいとされている。

6. 局所刺激性試験

動物での局所刺激性試験は、予定される臨床投与を考慮し適切な経路で検討すべきである。局所刺激性の評価は、ヒトに投与する前に行うべきである。局所刺激性の評価は、他の毒性試験の一部として行われることもある。

7. 遺伝毒性試験

初めてヒトに投与する前には、*in vitro*試験による変異原性及び染色体異常誘発性の評価が一般的に必要とされる。判定困難な結果又は陽性の結果が得られた場合には、追加試験を実施すべきである(5)。

標準的な組み合わせの遺伝毒性試験(6)は、第Ⅱ相試験の開始前に完了しているべきである。

8. がん原性試験

懸念する理由がない限り、通常、臨床試験の実施に先立って、がん原性試験を完了しておく必要はない。がん原性試験を行うことが適当と思われる条件については、ICH 文書の中で議論されている (7)。

がん原性試験が必要であっても、特定の重篤な疾病の治療のために開発された医薬品の場合には、結論が得られる時期が承認後であってもよいこともある。

9. 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験 (8、9) は、対象とする被験者集団に応じて、適切に実施されるべきである。

9.1 男性

男性は、雄受胎能試験の実施前に、第 I 相及び第 II 相試験に組み入れることができるが、それは、雄生殖器の評価が反復投与毒性試験のなかで行われるからである (注 2)。

雄受胎能試験は、第 III 相試験の開始前には、完了しておくべきである (8、9)。

9.2 妊娠の可能性のない女性

妊娠の可能性のない女性 (すなわち、永久的な避妊術を受けた者、閉経後の者 (訳注 2)) は、適切な反復投与毒性試験 (雌生殖器の評価を含む) が実施されていれば、生殖発生毒性試験を実施していなくても、臨床試験に組み入れることができる。

9.3 妊娠の可能性のある女性

妊娠可能な女性の場合、胚/胎児への危険性についての情報が得られる前に、意図せずに胚/胎児が暴露されてしまう可能性について強い危惧がある。現在、妊娠可能な女性の臨床試験への組入れを可能とする生殖発生毒性試験の実施時期は、地域により異なっている。

日本では、いずれの臨床試験においても、妊娠可能な女性の臨床試験への組入れ前には、避妊処置をしている場合であっても、雌受胎能と胚/胎児への影響の評価を完了しておくべきである。EU においては、胚/胎児への影響の評価は妊娠可能女性での第 I 相試験の前、及び雌受胎能試験は第 III 相試験の前に完了しておくべきとされている。

米国では、妊娠の危険性を最小限にするための適切な注意を払っている限り、生殖発生毒性試験を実施していなくても、妊娠可能な女性を初期の注意深くモニターされた試験に

組み入れてもよい。これらの注意には、妊娠テスト（HCG の β -サブユニットに基づくものなど）を行うこと、極めて有効な避妊法を使用すること（注3）、及び月経周期を確認した後に臨床試験へ組み入れることが含まれている。臨床試験期間中は、妊娠テストとモニタリングを継続して行うことによって、治験薬の暴露期間中（試験期間を超えることもある）、所定の避妊法を遵守していることを十分に確認すべきである。この進め方を支持するためには、インフォームドコンセントの内容に、生殖発生毒性に関連した知りうる限りの適切な情報、例えば、類似した構造や薬理作用を持った医薬品群で疑われている毒性の総合的な評価などを反映させるべきである。適切な情報で否定されない限り、インフォームドコンセントの内容にリスクの可能性を明記するべきである。

米国では、雌受精卵能と胚/胎児への影響の評価は、避妊を行っている妊娠可能な女性が第Ⅲ相試験に組み入れられる以前に完了しておくべきであるとされている。

3 極とも、出生前及び出生後の発育への影響の評価は、販売承認申請時に提出すればよい。但し、危惧する理由がある場合には、より早く提出すべきである。有効性の高い受胎調節（注3）を行っていない妊娠可能な女性や妊娠の有無が明らかでない女性を臨床試験に組み入れる場合には、いずれの地域においても、また、いずれの臨床試験においても、事前に、全ての雌生殖発生毒性試験（8）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（6）を完了しておくべきである。

9.4 妊婦

妊婦が臨床試験に組み入れられる前に、全ての生殖発生毒性試験（8、9）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（6）を実施しておくべきである。さらに、先に実施されたヒト暴露試験における安全性データが、一般に必要なものである。

10. その他の試験

当該治験薬又は類薬について、臨床又は非臨床試験で見られた事象から、特別な安全性上の懸念が示唆される場合には、追加的な非臨床試験が必要となることがある。

11. 小児における臨床試験

小児患者を臨床試験に組み入れる場合には、通常、成人に投与したときの安全性データが最も適切な情報であり、一般に小児での臨床試験の前に入手しておくべきである。必要な成人データの範囲は個別の状況に応じて決定される。

小児での臨床試験の開始前には、適切な反復投与毒性試験に加え、全ての生殖発生毒性試験（8）と標準的な組み合わせの遺伝毒性試験（6）についての成績を入手しておくべ

きである。幼若動物による試験の実施は、既存の動物試験結果及びヒト安全性データが不十分な場合に、個々の事例に従って考慮されるべきである。

小児の臨床試験で長期投与する場合には、治療期間や懸念される理由を考慮の上、事前になん原性試験が必要かどうか検討すべきである（7）。

1 2. ハーモナイゼーションの進展に向けて

医薬品の臨床試験を実施するために必要な非臨床安全性試験の実施時期のハーモナイゼーションについては、既に著しい進歩が達成され、その詳細は本ガイドラインで述べている通りである。しかしながら、いくつかの領域で相違点が残されている。これには、初めて男性で臨床試験を行うために必要な毒性試験、及び妊娠可能な女性の臨床試験参加のために望まれる生殖発生毒性試験がある。規制当局及び企業は、引き続きこれらの相違点を認識し、医薬品開発の過程を更に改善するための作業を続ける次第である。

1 3. 後注

注1

単回投与毒性試験の実施については、ICH-1での勧告（10）及び各地域のガイドラインを参照のこと。

注2

現在、反復投与毒性試験の最短期間は、地域により異なっている。EU及び米国では2週、日本では、非げっ歯類で2週、げっ歯類で4週である。日本では、EU及び米国とは異なり、通常、雄受胎能試験は男性の臨床試験組み入れ前に行われる。しかしながら、げっ歯類における4週間の反復投与毒性試験における注意深い組織病理学的検索による雄受胎能の評価は、受胎能試験よりも、雄生殖器への影響を感度良く検出できることが示されており（9）、日本においては、始めて臨床試験を行う前に実施することが望まれている。EU及び米国では、短期間の臨床試験を行うのに必要な医薬品の全体的な毒性評価を行うためには、2週間の反復投与毒性試験で十分と考えられている。

注3

有効性の高い受胎調節方法とは、一貫して正しく使用されたときに、失敗する確率が低い（すなわち年1%未満）方法を指す。例としては、埋め込み剤、注射剤、経口（合剤）避妊薬、適切なIUD、性的禁欲、男性パートナーの精管切断がある。ホルモン剤による避妊法を用いている被験者については、評価中の治験薬の避妊薬への影響に関する情報も検討しておくべきである。

14. 参考文献

1. ICH S6「バイオテクノロジー応用医薬品の安全性試験」
2. 平成10年4月21日医薬審第380号「臨床試験の一般指針」(ICH E8)
3. 平成8年7月2日薬審第443号「トキシコキネティクス(毒性試験における全身的暴露の評価)に関するガイダンス」(ICH S3A)
4. 米国DHHS Federal Register 告示1996年8月26日(61 FR 43934)
5. 平成8年7月2日薬審第444号「医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス」(ICH S2A)
6. ICH S2B「遺伝毒性試験の標準的組合せ」
7. 平成9年4月14日薬審第315号「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス」(ICH S1A)
8. 平成6年7月7日薬審第470号「医薬品の生殖毒性検索のための試験法ガイドライン」(ICH S5A)
9. 平成9年4月14日薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定」(ICH S5B)
10. P.F. Arcy and D.W.G. Harron, 「第1回国際ハーモナイゼーション会議、1991年ブラッセル」, Queen's Univ. of Belfast, pp183-184 (1992)
11. ICH S4「げっ歯類及び非げっ歯類での毒性試験における慢性毒性試験の期間」

訳注1) 6ヵ月を超えない臨床試験の場合、通常、6ヵ月の毒性試験結果が得られていれば臨床試験を開始してもよい。もしくは3ヵ月の毒性試験は終了しているが、6ヵ月の毒性試験結果が得られていない場合では、臨床試験が3ヵ月を超える前に6ヵ月の毒性試験結果が得られれば、3ヵ月を超えて臨床試験を継続してもよい。一方、6ヵ月を超える臨床試験の場合、通常、9ヵ月の毒性試験結果が得られていれば臨床試験を開始してもよい。もしくは3ヵ月の毒性試験は終了しているが、9ヵ月の毒性試験結果が得られていない場合では、臨床試験が3ヵ月を超える前に9ヵ月の毒性試験結果が得られれば、3ヵ月を超えて臨床試験を継続してもよい。

訳注2) 閉経後2年を経過したものを指す。

	承認年	製剤名	有効成分	分類	臨床投与経路	毒性試験項目および試験期間	その他
1	1982	サンラビン	エノシタピン	代謝拮抗剤	静注		
2	1983	エストラサイト	リン酸エストラムスチンナトリウム	アルキル化剤	経口		
3	1983	ユーエフティ	テガフルール・ウラシル	代謝拮抗剤	経口		
4	1983	プリプラチン	シスプラチン	その他	静注		
5	1985	イホマイド	イホスファアミド	アルキル化剤	静注		
6	1985	ダカルバジン	ダカルバジン	アルキル化剤	静注		
7	1985	フィルデシン	塩酸ビンデシン	抗腫瘍性植物	静注		
8	1985	レンチナン	レンチナン	その他	静注		
9	1986	ソニファイラン	シゾファイラン	その他	筋注		
10	1987	サイメリン	ラニムスチン	アルキル化剤	静注		
11	1987	フルツロン	ドキシフルリジン	代謝拮抗剤	経口		
12	1987	ラステット	エトポシド	抗腫瘍性植物	静注		
13	1987	ベスタチン	ウベニメクス	その他	経口		
14	1987	ノバントロン	塩酸ミトキサントロン	その他	静注		
15	1988	テラルピシン	塩酸ピラルピシン	抗腫瘍性抗がん剤	静注		
16	1989	ファルモルピシン	塩酸エピルピシン	抗腫瘍性抗がん剤	静注		
17	1990	パラプラチン	カルボプラチン	その他	静注		
18	1992	スタラシド	シタラビンオクホスファート	代謝拮抗剤	経口		
19	1992	ハイドレア	ヒドロキシカルバミド	代謝拮抗剤	経口		
20	1993	スマンクス動注	ジノスタチン スチマラマー	抗腫瘍性抗がん剤	肝動注		
21	1994	フォトプリン	ポルフィマイナーナトリウム	その他	静注		
22	1994	カンプト	塩酸イリノテカン	抗腫瘍性植物	静注		

23	1994	平成6	ペラゾリン	ソブゾキサソ	その他	経口	
24	1994	平成6	オダイン	フルタミド	その他	経口	
25	1994	平成6	コホリン	ペントスタチン	その他	静注	
26	1995	平成7	イダマイシン	塩酸イダルピシ	抗腫瘍性抗生	静注	
27	1995	平成7	アフエマ	塩酸フアドロゾール水和物	その他	経口	
28	1995	平成7	フェアストン	クエン酸トレミフェン	その他	経口	
29	1995	平成7	ベサノイド	トレチノイン	その他	経口	
30	1995	平成7	アクプラ	ネダプラチン	その他	静注	
31	1996	平成8	タキソチール注	ドセタキセル	抗腫瘍性植物	静注	単回(不明)、局所(ウサギ)、分解物(マウス)
32	1997	平成9	タキソール注	パクリタキセル	抗腫瘍性植物	静注	添付試験なし
33	1999	平成11	アイソボリン注	レボホリナートカルシウム			単回(マウス・ラット・イヌ)、反復(ラット・イヌ期間不明)、抗原性(不明)、局所刺激(不明)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)
34	1999	平成11	ナベルピン注	酒石酸ピノレルピン	抗腫瘍性植物	静注	単回(ラット・イヌ)、反復(ラット2/w13週、イヌ2/w26週)、生殖発生(ラット・ウサギ)1/3d、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)
35	1999	平成11	カンデックス末・錠	ピカルタミド	その他	経口	単回(マウス・ラット・イヌ・ウサギ)、反復(ラット・イヌ、期間不明)、生殖発生(ラット・ウサギ)、抗原性、遺伝毒性、局所刺激、癌原性(マウス・ラット)
36	1999	平成11	ジェムザール注	塩酸ゲムシタピン	代謝拮抗剤	静注	単回(マウス・ラット・イヌ)、反復(マウス・イヌ期間不明)、生殖発生(マウス・ウサギ)、抗原性(不明)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・UDS・姉妹染色小核)

37	1999	平成11	ティーエスワン	テガフール、オタスタットカリウム、ギメスタット(配合剤)	代謝拮抗剤	経口	1-(4)試験なし
38	1999	平成11	フルダラ	リン酸フルダラピン	代謝拮抗剤	静注	単回(ラット・イス)、反復(ラット・イス、13週)(ラット4週投与4週回復)、生殖発生(ラット・ウサギ)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・優性致死・小核)、局所刺激(ウサギ)、不純物(マウス・単回)
39	2000	平成12	ハイカムチン注射用	塩酸ノギテカン	抗腫瘍性植物	静注	単回(ラット・イス)、反復(ラット・イス、4週・6ヶ月)、生殖発生(ラット・ウサギ)、抗原性(モルモット・マウス・ラット)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)、局所刺激(イス)、不純物(ラット・14日)
40	2000	平成12	アリミデックス錠	アナストロゾール	その他	経口	単回(マウス・ラット・イス)、反復(ラット1、6ヶ月・イス1、6、12ヶ月)、生殖発生(ラット・ウサギ)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)、癌原性(マウス・ラット)、局所刺激(ウサギ・皮膚、眼粘膜)、抗原性(モルモット)
41	2001	平成13	グリベックカプセル	メシル酸イマチニブ	その他	経口	単回(マウス・ラット)、反復(ラット・4、13、26、イス・4、13、サル・2、13、39週)、生殖発生(ラット・ウサギ)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)
42	2001	平成13	リツキサン注	リツキシマブ(遺伝子組換え)	その他	静注	単回(サル)、反復(サル、1ヶ月・2ヶ月)、発熱性(ウサギ)、ヒト正常組織との交差性

43	2001	平成13	ハーセプチン注射用	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	その他	静注	単回(マウス・サル)、反復(マウス・サル、4週・6ヶ月)、生殖発生(サル)、抗原性(モルモット・マウス)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)、局所刺激(ウサギ)、溶血性・適合性(ヒト・サル)併用(CPA・5-FU・DOX3剤、PTX、DOX、CPA)	
44	2002	平成14	アロマシン錠	エキセメスタン	その他	経口	単回(マウス・ラット・イス)、反復(ラット・イス、4週・26週・52週)、生殖発生(ラット・ウサギ)、抗原性(モルモット)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核、DNA修復、突然変異)、がん原性(マウス・ラット、24ヶ月)	
45	2002	平成14	イレツサ錠	ゲファイチニブ	その他	経口	単回(マウス・ラット・イス)、反復(ラット・イス、1ヶ月・6ヶ月)、生殖発生(ラット・ウサギ)、抗原性(モルモット・マウス・ラット)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)、不純物	
46	2002	平成14	カルセド注射用	塩酸アムルピシン	抗腫瘍性抗生	静注	単回(マウス・ラット・イス)、反復(ラット・イス、2週~6ヶ月)、生殖発生(ラット・ウサギ)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)、局所刺激(ウサギ・イス(膀胱内))、心毒性(イス)、活性代謝物(ラット・イス)、類縁物質、併用毒性(抗悪性腫瘍薬、副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤、制吐剤)	

47	2002	平成14	ロイスタチン注	クラドリピン	その他	静注	単回(マウス・ラット・イス)、反復(マウス・サル、2週・1ヶ月・1年)、生殖発生(マウス・ウサギ)、抗原性(モルモット)、遺伝毒性(復帰突然・遺伝子突然・染色体・小核・DNA修復)、局所刺激(ウサギ)、分解生成物・代謝物(マウス)	
48	2003	平成15	注射用レザファイリン	タラポルフインナトリウム	その他	静注	単回(マウス・ラット・イス)、反復(ラット・イス、4週)、生殖発生(マウス・ラット・ウサギ)、抗原性(モルモット)、遺伝毒性(復帰突然・染色体・小核)、局所刺激、光毒性(ラット)、分解物(マウス)	
49	2003	平成15	ゼロータ錠	カペシタジン	代謝拮抗剤	経口	単回(マウス・ラット・サル)、反復(マウス・ラット・サル、4週・13週・26週・52週)、生殖発生(マウス・サル)、抗原性(モルモット・マウス・ラット)、遺伝毒性(復帰突然・遺伝子突然・染色体・小核)、代謝物1(ラット、2週)、代謝物2(サル、4週)、不純物・合成中間体・光学異性体(マウス、4週)	

C14タスクフォース
抗がん剤の非臨床安全性試験
ガイドライン検討

甲斐修一(ブリストル・マイヤーズ)

2005年3月4日 浜松



抗がん剤の分類

細胞毒性型 (cytotoxic) 抗がん剤

主としてDNAやチューブリンに作用する薬剤

非細胞毒性型 (noncytotoxic) 抗がん剤

上記以外の薬剤

審査資料の収集と分析

閲覧可能な日・米・欧各規制当局の審査資料

細胞毒性型：15薬剤

非細胞毒性型：14薬剤

非細胞毒性型抗がん剤

ホルモン薬：3薬剤

分子標的薬：3薬剤

バイオテクノロジー応用医薬品：6薬剤

その他の薬剤：2薬剤(レチノイド)

審査資料

	日	米	欧	日米	日欧	欧米	三極
ホルモン薬		1		2			
分子標的薬				1		1	1
バイオ医薬品		1	3		2		
その他			1			1	

ホルモン薬 (対象患者：閉経後の女性)

非げっ歯類の反復投与毒性試験(最長)の性別

雌のみで実施：1/3(日米で承認)

雌雄で実施：2/3

がん原性試験

実施：2/3(1剤はラットのみ)

未実施：1/3(日米で承認)

生殖発生毒性試験

雄のSeg. I 試験未実施：3/3(2/3は日本で承認)

分子標的薬

非げっ歯類の反復投与毒性試験の投与期間

最長6カ月：1/3(日米で承認)

最長9カ月：2/3

がん原性試験の実施状況

未実施で日米欧で承認：1/3

未実施で日米で承認：1/3

未実施で欧米で承認：1/3

Seg. III 試験の実施状況

未実施で日米で承認、欧では実施して承認：1/3

未実施で欧米で承認：1/3

未実施で米で承認、日本では実施して承認：1/3

シチノイドの毒性パッケージ特徴 (欧米のみで承認、日本未承認)

反復投与毒性試験の投与期間

げっ歯類・非げっ歯類で最長3カ月:1/2

げっ歯類・非げっ歯類で最長6カ月:1/2

がん原性試験未実施:2/2

遺伝毒性なし:2/2

Seg. I 及び III 試験未実施:2/2

催奇形性は既知

妊娠期及び授乳期は禁忌

バイオ医薬品の毒性パッケージの特徴
(ICH-S6ガイドラインに準拠)

がん原性試験未実施: 6/6

生殖発生毒性試験未実施: 4/6



欧州医薬品評価庁
ヒト用医薬品評価部門

ロンドン、1998年7月23日
CPMP/SWP/997/96

EU 医薬品委員会
(CPMP)

抗がん剤の非臨床評価に関する指針に対する通達

安全性作業部会 (SWP) における討議	1996年12月
CPMP への伝達	1996年12月
コンサルテーション用の発表	1996年12月
コメントに対する最終期限	1997年3月
安全性作業部会における討議	1997年11月 1998年6月
CPMP による最終承認	1998年7月
施行日	1999年1月

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London E14 4HB, UK
Tel: (+44-171) 418 84 00 Fax: (+44-171) 418 85 51
E-Mail: mail@emea.eudra.org <http://www.eudra.org/emea.html>

© EMEA 1998 本文書の複製および/または配布は、EMEA が認めた場合に、非商業目的に限り許可される。

1. 緒言

1.1 指針の目的

本指針の目的は、新規抗がん剤の薬力学、薬物動態および毒性学的特性に関して非臨床試験から入手できると考えられる非臨床データで、第 I 相（ヒト薬理学）、第 II 相（治療探索）および第 III 相（治療確認）臨床試験および承認申請に関連するものを定義することである。

さらに、本指針は不必要な試験を避ける目的もあり、安全性を損なわずに新開発抗がん剤を臨床試験に可能な限り早期に導入することを可能にするものである。

本指針に対する通達は、修正された理事会指令（Council Directive）75/318（EEC）で定められた一般要件に照らして解釈すること。申請者は Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals（医薬品のヒト臨床試験実施のための非臨床安全性試験に関する指針に対する通達）（CPMP/ICH/286/95）も参照すること。

1.2 指針の範囲

本指針は、主として腫瘍細胞に直接的な作用を及ぼすと推測される細胞傷害／細胞増殖抑制薬に関係するものである。本指針は単剤治療の開発に焦点をあわせている。抗がん剤併用の臨床開発を支援するためには、薬力学、動態および毒性学的な相互作用を検討するための非臨床試験が推奨される。

本指針は、第 I、II および III 相臨床試験および承認前の薬力学的検討に対する推奨事項および毒性試験に対する必要要件を作成することを目的とする。必要に応じて、非臨床および臨床試験の所見に基づいて、追加試験が必要とされる場合がある。

2. 主要な薬力学の特徴付け

第 I 相臨床試験前に、作用機序、耐性、およびスケジュール、依存性ならびに *in vivo* での抗腫瘍活性の予備的な検討が行われるべきである。必要に応じて、第 II 相および III 相臨床試験と平行して、これらの特性をさらに検討するべきである。

2.1 *In vitro* 試験

In vitro 試験の主な目的は、試験物質に関する作用機序の情報を得ること、および活性プロファイルを明らかにすることである。

2.1.1 活性プロファイルおよび作用機序

適切に選択した細胞株のグループで種々の濃度での新医薬品の活性を測定して、各細胞株に対する IC₅₀ 濃度を特定することにより、医薬品特異的な活性プロファイルが得られる。そのプロファイルを標準医薬品のプロファイルと比較することにより、新医薬品の活性が標準