

医薬品と同様かまたは異なっているかについて分類できる。

特定の標的機序が示される場合は、可能ならこの作用機序を様々なレベルで発現する細胞株を検討すること。

遺伝子型および生化学に関して十分に特徴づけられた細胞株の使用が推奨される。

試験に用いた細胞株の評価系を正当とする理由を示すと共に、以下に挙げるような細胞株の評価系について考慮すること：

- 異なる増殖速度を持つ細胞株
- 異なる発育特性を持つ細胞株（例えば、固形および血液系）
- 一般的な医薬品に対する感受性および耐性を示す細胞株
- 特定の耐性表現型／遺伝子型を示す亜株を持つ細胞株

NCI 細胞株スクリーニングで見つかったような、標準物質に対する感受性、遺伝子型、生化学および「分子標的」に関して十分に特徴付けされている細胞株の評価系の使用も認められる。

### 2.1.2 耐性機序

作用機序の検討と平行して、対応する耐性機序に関するプロファイル（例えば、P 糖蛋白／多剤耐性蛋白／グルタチオンの過剰発現、トポイソメラーゼ I および II の変化）を得ることが望ましい。

認められた耐性は、耐性調整物質（resistance modulating agent）によるその回避が検討される。新医薬品を細胞株へ長期曝露することによる耐性誘導の可能性の検討、および耐性機序のさらなる特徴付けが推奨される。

交差耐性の存在の可能性を確認するために、新医薬品の評価と平行して、標準医薬品の細胞検査評価系における活性の評価を行うことが推奨される。

### 2.1.3 曝露時間および細胞周期依存性

適切な投与スケジュールを選択するための支援として、医薬品活性の総曝露量を AUC とした時間依存性および新医薬品の細胞周期依存性の試験が推奨される。増殖細胞および非増殖細胞での試験が推奨される。

### 2.1.4 疾患特異的活性

適切な方法を用いることにより、異なる診断グループを代表する患者からの新鮮な腫瘍サンプルを用いて、活性プロファイルの検討をさらに進めることができるかもしれない。

## 2.2 *In vivo* 試験

*In vivo* 試験の主な目的は、抗腫瘍活性、治療係数およびスケジュール依存性に関してさらなる情報を得ることである。

動物での試験は一般的にげっ歯類、主にマウスを用いて実施し、可能な場合は、薬物動態／

薬力学的なヒトとの違いの可能性に十分な考慮を払う。適切な動物モデルの選択（動物種、系統および腫瘍のタイプなど）は、抗がん剤の特性と予定されている治療適応症および種々の腫瘍細胞株の反応性に関する利用可能な情報により決まる。免疫不全マウスに接種したヒト細胞株の移植片または免疫が保たれているげっ歯類に移植した腫瘍細胞株に対し、抗がん剤を試験することもある。試験に用いた腫瘍細胞のタイプ、腫瘍による負荷および動物における疾患の進行（例えば、転移）を考慮する必要がある。

投与経路および投与方法は予想臨床投与スケジュールにできる限り近いものとする。

有効性の評価に対する適切な基準は、腫瘍の成長、生存期間および寛解または治癒の程度などである。

### 3. 毒性の評価

毒性試験の主要な目的は以下のとおりである。

- 第 I 相臨床試験（3.3 項を参照）の開始用量を規定するために使用する最大耐量（おおよその最小致死用量に基づく MTD）を定めること。
- 第 I 相臨床試験における用量増加および投与期間を裏づけるために、薬物曝露と「投与周期」に関して生命機能に対する影響および標的臓器毒性を特定すること。

#### 3.1 安全性薬理

新作用機序の化合物については、第 I 相臨床試験開始前に、安全性薬理（例えば、呼吸器系および心血管系への影響）での評価が行われていなければならない。

#### 3.2 薬物動態／トキシコキネティクス試験

非臨床試験で用いる動物種における MTD 付近の用量での特異的な動態パラメータ、例えば最高血漿中濃度や AUC の評価は、第 I 相臨床試験時の用量増加の際の判断に役立つ。動物における ADME に関する情報は、通常は第 II/III 相臨床試験前に必要とされる。

#### 3.3 単回投与毒性試験

臨床使用に想定した投与経路および剤型を用いて、重度の毒性症状または死亡が生じる用量段階の評価（limit dose approach）をげっ歯類で実施する。

マウスで予備的な用量設定試験を実施しておおよその MTD（最大耐量）を定めた後、さらに正確に MTD を定めるために用量と動物を追加して試験を行う。毒性と体表面積の関連性が線形であるかどうかを確認するために、ラットでの結果を確認する必要がある。結果に相違がある場合は、第 I 相臨床試験投与開始用量は最も感受性の高い動物種に基づいたものとする。

最小の動物数で必要な情報が得られるように、用量および用量あたりの必要動物数は先に実施した予備的試験の結果に基づいて決定する。生存動物に対する観察期間は少なくとも 14 日間とする。

単回投与毒性試験における MTD は、第 I 相臨床試験前に明らかにする必要がある。経験から、MTD の 10 分の 1 が第 I 相臨床試験における適切な投与開始用量である場合が多いことが示されている。

葉酸拮抗薬のように、げっ歯類がヒトでの毒性予測に適さないことが明らかであるか、被験物質の作用機序が新規である場合は、非げっ歯類で概略のMTDを求める。

### 3.4 反復投与毒性試験

投与スケジュールは、できる限り予定されている臨床スケジュールと同じにする。重要な標的臓器毒性および毒性作用の可逆性に特に注意を払う必要がある。

第 I 相臨床試験前に、2 種類のげっ歯類における短期（2～4 週間または 1～2 周期）の反復投与毒性試験を実施する。新規作用機序の化合物については、げっ歯類および非げっ歯類で試験を行う。

第 II 相および第 III 相臨床試験および承認申請のために、げっ歯類と非げっ歯類での反復投与毒性試験を実施する。臨床で用いる投与方法が、連日または間欠投与であるかどうかにかかわらず、反復投与毒性試験の期間は、少なくとも臨床投与期間と同じにする。ただし、最長は 6 ヶ月以内とする。

### 3.5 遺伝毒性／癌原性

通常、第 I 相および第 II 相臨床試験に選ばれる患者は確立された治療法ない患者である。従って、第 I 相および第 II 相臨床試験前に、遺伝毒性試験は必要ない。第 III 相臨床試験および承認申請前には、*in vitro* 遺伝毒性試験が実施されていなければならない。通常、がん原性試験は必要ない（ICH SIA を参照）

### 3.6 生殖毒性

生殖機能に対する毒性試験は必要ない。なぜなら、細胞傷害／細胞増殖抑制薬は生殖機能に障害を起こすことは想定されているからである。しかし、これらの薬剤で妊婦を治療する可能性がある場合は、生殖毒性の可能性を明らかにする試験が推奨される。

### 3.7 局所刺激性

抗がん剤は、接触（暴露）する組織に対し高い毒性を示すが可能性がある。第 I 相臨床試験前に、予定した臨床投与経路に対応する局所での刺激性および安全性を評価する必要がある。局所刺激性試験は、予定した臨床投与経路で投与した他の毒性試験の一部分として評価することも可能である。

市販製剤が臨床試験製剤と異なる場合は、第 III 相臨床試験および承認申請前に、投与部位周囲を含む適切な局所の刺激性の検討を考慮する必要がある。



London, 23 July 1998  
CPMP/SWP/997/96

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS  
(CPMP)**

**NOTE FOR GUIDANCE ON THE PRE-CLINICAL EVALUATION  
OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS**

<b>DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY (SWP)</b>	December 1996
<b>TRANSMISSION TO THE CPMP</b>	December 1996
<b>RELEASE FOR CONSULTATION</b>	December 1996
<b>DEADLINE FOR COMMENTS</b>	March 1997
<b>DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY</b>	November 1997 June 1998
<b>FINAL APPROVAL BY THE CPMP</b>	July 1998
<b>DATE FOR COMING INTO OPERATION</b>	January 1999

# PRE-CLINICAL EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Objectives of the guideline

The purpose of this guideline is to define the preclinical data which are considered obtainable from preclinical studies with respect to pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of new anticancer drugs and which are considered relevant with respect to Phase I (Human Pharmacology), Phase II (Therapeutic Exploratory) and Phase III (Therapeutic Confirmatory) Clinical Trials and Marketing Applications.

Furthermore, the guideline serves the purpose of avoiding unnecessary tests, thus enabling the promptest possible introduction of newly developed anticancer medicinal products into clinical trials without compromising safety.

This note for guidance should be read in the light of general requirements set by Council Directive 75/318 (EEC) as amended. The applicant should also refer to the Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95).

### 1.2 Scope of the guideline

The guideline concerns primarily cytotoxic/cytostatic drugs that are presumed to have a direct effect on tumour cells. It focuses on the development of single drug treatment. To support the clinical development of combinations of anticancer drugs, preclinical testing to investigate pharmacodynamic, kinetic and toxicological interactions is encouraged.

The guideline is aimed at formulating recommendations for pharmacodynamic investigations and the requirements for toxicological studies prior to Phase I, II and III Clinical Trials as well as Marketing Applications. As appropriate, additional studies may be required based on the findings of preclinical and clinical studies.

## 2. CHARACTERISATION OF PRIMARY PHARMACODYNAMICS

Prior to Phase I studies, preliminary characterisation of the mechanism(s) of action, resistance, and schedule dependencies as well as anti-tumour activity *in vivo* should have been made. As appropriate, these properties should be further investigated in parallel with Phase II and III studies.

### 2.1 In vitro studies

The primary aims of the *in vitro* studies are to obtain mechanistic information about the test substance and to characterise the activity profile.

#### 2.1.1 Activity profile and mechanism(s) of action

By determination of the activity of a new drug at different concentrations in an appropriately selected cell panel and identifying IC<sub>50</sub> concentrations for each cell line, a drug-specific activity profile is obtained. By comparing the profile with that of standard drugs, the activity of the new drug can be classified as similar or unrelated.

If a specific target structure is indicated, cell lines expressing different levels of this structure should be studied, if possible.

The use of well-characterised cell lines as regards genotype and biochemistry is encouraged. The selected test panel should be justified and the following panel should be considered:

- cell lines with different proliferation rates
- cell lines with different growth characteristics (e.g. solid and haematological)
- cell lines expressing general drug sensitivity and general resistance
- cell lines with sub-lines expressing specific resistance pheno/geno types

The use of cell line panels such as those found in the NCI cell line screen, which are well characterised with respect to sensitivity to standard agents, genotype, biochemistry and 'molecular targets', could also be accepted.

### **2.1.2 Mechanism(s) of resistance**

In parallel with the characterisation of the mechanism(s) of action, the corresponding profile with respect to possible mechanism(s) of resistance (e.g. overexpression of P-glycoprotein/multidrug resistance protein/glutathione, changes in topoisomerase I and II) can be obtained.

Observed resistance could be investigated for its circumvention by resistance modulating agents. Investigation of the possible induction of resistance by long-term exposure of cell lines to the new drug and further characterisation of mechanism(s) of resistance are encouraged.

Assessment in the cell test panel of the activity of standard drugs in parallel with that of the new drug is recommended for establishing the existence of possible cross-resistance.

### **2.1.3 Exposure time and cell-cycle dependency**

AUC normalised time dependency of drug activity and studies of cell-cycle dependency of a new drug are recommended as an aid for the selection of proper dosing schedules. Studies in proliferating as well as non-proliferating cells are encouraged.

### **2.1.4 Disease-specific activity**

The activity profile may be further investigated in fresh tumour samples from patients representing different diagnostic groups utilising justified techniques.

## **2.2 *In vivo* studies**

The primary aims of *in vivo* studies are to obtain further information with respect to antitumour activity, therapeutic index and schedule dependency.

Studies in animals are usually carried out in rodents, mainly in mice, giving due consideration, when possible, to likely differences to man in pharmacokinetics/dynamics. The selection of a suitable animal model (including species, strain and tumour type) depends on the properties and proposed therapeutic indications of the anticancer drug and the available information about the response of different tumour cell lines. Anticancer drugs may be tested against xenografts of human cell lines inoculated in immunodeficient mice or tumour cell lines implanted in immunocompetent rodents. The type of tumour cell studied, the tumour load and the progression of the disease (e.g. metastases) in the animal should be considered.

The administration route and dosing regimen should mimic the anticipated clinical treatment schedule as far as possible.

Suitable criteria for the evaluation of efficacy include tumour growth, survival time and degree of remission or cure.

### **3. EVALUATION OF TOXICITY**

The primary aims of the toxicity studies are to

- establish the maximal tolerated dose (MTD based on approximate minimal lethal dose) to be used to define the starting dose in Phase I trials (cf. section 3.3).
- identify effects on vital functions and target organ toxicity in relation to drug exposure and "treatment cycles" to support dose escalation in Phase I studies and duration of therapy.

#### **3.1 Safety pharmacology**

For compounds with a novel mechanism of action, an evaluation of safety pharmacology data (e.g. respiratory and cardiovascular effects) should have been made before the initiation of Phase I trials.

#### **3.2 Pharmacokinetic/toxicokinetic studies**

The evaluation of limited kinetic parameters, e.g. peak plasma levels and AUC, at doses around the MTD in the animal species used for preclinical studies may facilitate dose escalation during Phase I studies. Further information on ADME in animals should normally be made available prior to Phase II/III studies.

#### **3.3 Single-dose toxicity studies**

An assessment of those dose levels at which severe toxic symptoms or death occur (limit dose approach) should be performed in rodents with the administration route and formulation envisaged for clinical use.

A preliminary dose-finding study should be performed to establish an approximate MTD (maximal dose compatible with survival) in mice followed by a study with additional doses and animals to establish the MTD more accurately. The findings should be confirmed in rats to establish whether the relationship between toxicity and surface area is linear. If not, the Phase I starting dose should be based on the most sensitive species.

Dosages and the required number of animals per dose should be determined on the basis of the previous results in such a way that the necessary accuracy will be achieved with a minimum number of animals. The follow-up period of observation for the surviving animals should be at least 14 days.

The MTD, as established from single-dose toxicity studies, should be known prior to Phase I trials. Experience has shown that one tenth of the MTD may be an appropriate starting dose in Phase I studies.

In cases where the rodent species are known to be poor predictors of toxicity in humans e.g. antifolates, or the agent under investigation has a novel mechanism of action, an approximate MTD should be established in a non-rodent species.

### **3.4 Repeat dose toxicity studies**

The dosing schedule should be as similar to the proposed clinical schedule as possible. Particular attention should be paid to critical target organ toxicity and reversibility of toxic effects.

A repeat-dose toxicity study of limited duration (2 to 4 weeks or 1 to 2 cycles) in two rodent species should be performed prior to Phase I studies. For compounds with a novel mechanism of action studies should be performed in a rodent and a non-rodent species.

For Phase II and Phase III trials and for Marketing Applications, repeat-dose toxicity studies should be performed in a rodent and a non-rodent species. Irrespective of daily or intermittent administration in the clinic, the duration of the repeat dose toxicity studies should be at least equal to the duration of the clinical trials, although not longer than 6 months.

### **3.5 Genotoxicity/Carcinogenicity**

Normally, there is no established therapy available for patients eligible for Phase I and II Trials. Therefore, prior to Phase I and II Trials, genotoxicity testing is not required. *In vitro* genotoxicity tests should have been performed prior to Phase III trials and Marketing Application. Normally, carcinogenicity studies are not required (cf. ICH S1A).

### **3.6 Toxicity to Reproduction**

Studies of toxicity to reproduction are not required since cytotoxic/cytostatic drugs are assumed to cause reproductive disturbances. Pregnant women may nevertheless be treated with these agents and therefore studies elucidating the potential for reproductive toxicity are encouraged.

### **3.7 Local tolerance**

Anticancer drugs can be highly toxic to tissues which come into contact with the product. Prior to Phase I studies, an evaluation of local tolerance relevant to the intended route(s) of clinical administration and user safety of the investigational product should be made. It should be noted that local tolerance testing may be part of other toxicity studies provided that the product is given via the intended clinical route of administration. If the product intended for marketing differs from the investigational product, relevant local tolerance, including paravenous, should be considered prior to Phase III studies and Marketing Applications.

## ORIGINAL ARTICLE

Joseph J. DeGeorge · Chang-Ho Ahn  
Paul A. Andrews · Margaret E. Brower  
Diana W. Giorgio · M. Anwar Goheer  
Doo Y. Lee-Ham · W. David McGuinn  
Wendelyn Schmidt · C. Joseph Sun  
Satish C. Tripathi

## 抗がん剤の非臨床開発の規制に関する考察

受 領 : 1996 年 12 月 19 日 / 受理 : 1997 年 6 月 2 日

**要 約 :** 新規抗がん剤の第 I 相臨床試験を開始する場合、比較的小規模の非臨床試験データに基づくことが多い。本論文では、新薬臨床試験開始届 (IND) でヒトでの安全性を評価するために重要な一連の非臨床試験データを規定し、動物を用いた毒性試験結果から抗がん剤の第 I 相臨床試験初回投与量を決定する根拠について概説する。新しい抗がん剤の開発をサポートするために必要な非臨床試験の種類についても考察する。はじめに細胞毒性型抗がん剤 (光感作性物質、ドラッグデリバリー型の製剤を含む)、長期間使用される抗がん剤 (化学予防剤、ホルモン製剤、免疫調整剤、(緩解維持療法剤))、および既存抗がん剤の有効性を増強する薬剤 (MDR 阻害剤および放射線/化学療法増感剤) または現在使用されている抗がん剤の化学療法での毒性を軽減する薬剤の非臨床開発における類似点と相違点について述べる。がんの治療においては併用療法、代替療法、およびアジュバント療法などでの非臨床試験をデザインする際に考慮すべき要因、および臨床での用法または投与経路の変更をサポートするための要因についても考察する。

**キーワード :** 抗がん剤 · 毒性試験 · 毒性学 · ガイドライン · 第 I 相臨床試験

---

本論文は公式の FDA ガイドラインあるいは指針書ではない。米国食品医薬品局による公的サポートまたは保証を意図または示唆するものではない。

---

J.J. DeGeorge · C-H. Ahn · P.A. Andrews (✉)  
M.E. Brower · D.W. Giorgio · M.A. Goheer ·  
D.Y. Lee-Ham · W.D. McGuinn · W. Schmidt ·  
C.J. Sun · S.C. Tripathi  
Division of Oncology Drug Products,  
Center for Drug Evaluation and Research,  
Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane HFD-150,  
Rockville, Maryland 20857, USA  
Tel. (301)-594-5782; Fax: (301)-594-0499;  
E.mail: andrewsp@cder.fda.gov

---

## 緒言

悪性で外科的に切除できないがんは生命を脅かすものであり、その治療のためには攻撃的な手段が用いられている。抗がん剤の化学療法には腫瘍組織に直接作用して破壊するか、細胞の増殖を妨げる目的で設計され、比較的毒性の強い化学製剤や生物学的製剤が用いられることが多い。多くの抗がん剤は強い毒性を持っているにもかかわらず、投与方法や投与回数、臨床でのモニタリングおよび毒性に対する対処療法の確立などによって、対象疾患に対する効果よりも副作用が患者に対し重大な影響をおよぼさないようにされている。がん細胞を殺すのに十分な量の抗がん剤を投与すると、患者に重篤な副作用を生じさせることがわかっているため、抗がん剤の非臨床試験は通常の医薬品での試験とは異なる。米国食品医薬品局（US Food and Drug Administration, FDA）の医薬品評価研究センター（The Center for Drug Evaluation and Research, CDER）内にある腫瘍製剤部門（The Division of Oncology Drug Products）では、新規抗がん剤開発の緊急性および有望な薬剤を迅速に臨床試験に導入する必要性を認識している。本報告では、医薬品との非臨床試験の違いを明らかにすること、およびヒトでの臨床試験ならびに最終的な開発をサポートするために重要となるデータの解説を目的としており、それに基づいた新しい抗がん剤の非臨床開発に関する規制上の視点を示している。

新薬の臨床試験および開発を推進するために必要とされる非臨床試験の種類は、治療の対象となる疾病の種類、重篤度、緊急性、対象人数、既存薬の有無など患者集団によって左右される。潜在的な利益が最も大きい状況（進行性で生命を脅かす疾患）では、治療に伴う毒性のリスクが大きなものであっても容認され、要求される非臨床試験も最小限となる。しかし既知の疾患がない患者集団を対象とする場合（アジュバント療法または化学予防療法など）許容されるリスクははるかに小さく、非臨床評価も広範囲のものとなる [32]。また、抗がん剤の効果を増強するため、または毒性を軽減するために用いられる多くの補助的修飾薬剤の毒性は、通常の医薬品における毒性評価と同等である。しかし、これらの修飾薬との併用は、細胞毒性型抗がん剤の毒性力学、薬力学、および薬物動態に変化を与えることによって、その毒性を増強させたり、活性を低下させる場合もある。したがって、併用投与により修飾された細胞毒性型抗がん剤の毒性評価は非臨床開発段階では重要である。

対象となる疾病に対する有用性と臨床試験での被験者に対するリスクを回避する目的で、下記の内容が考慮されるべきである。細胞毒性型薬剤、長期使用する薬剤（アジュバント療法、化学予防療法、ホルモン製剤、および免疫調節薬など）、および修飾療法に用いる薬剤の非臨床試験の違いが重要である。物理化学的性質および製造管理の問題、臨床試験デザイン、およびがん治療のための生物製剤開発については本報告では取り扱っていない。下記の考察を熟慮した上でも、適切な非臨床開発方針が依然としてはっきりしない場合は、治験依頼者は非臨床試験計画について FDA の担当者と IND 前の話し合いをすることが勧められる。

---

## 抗がん剤開発に関する一般的考察

### 抗がん剤の非臨床試験

ヒトを対象に初めて使用する場合の安全性は、薬力学、薬物動態（トキシコキネティクス）、

毒性、およびそれらの関連を総合的に評価する。これらの安全性試験の目的は、(a) 患者にとって安全で臨床上有用と考えられる臨床試験の初回投与量 (starting dose) を決定すること、(b) 潜在性の標的臓器毒性を明らかにし、その可逆性を確認すること、(c) ヒトでの投与方法および臨床試験での至適投与量探索のデザインを計画する際の補助とすること、である。臨床試験で想定されているものと同様の投与スケジュール、期間、剤型、および経路を用いて動物試験を実施することにより、これらの目的を最も効率よく達成することができる。投与期間の長い非臨床試験を実施した場合、適切な臨床用量が過少評価される恐れがある、しかし、投与期間の短い試験では蓄積性などの毒性は確認することができない。一般的に抗がん剤<sup>1</sup>の毒性試験は国立がん研究所 (National Cancer Institute) によって推奨された試験計画書に準じて毒性学的評価を行い、医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (GLP) にしたがって実施されると考えられている [16,17]。当然、当該試験が GLP に準じていない場合、逸脱した場合は文書化し、これら逸脱事項が試験結果及び信頼性に及ぼす影響について考察する必要がある [16,17]。

基本的に、進行がん患者を対象とした初回第 I 相臨床試験を実施するために必要な非臨床毒性試験は 2 つのみである (表 1)。まず、げっ歯類を用いて生命を脅かす毒性を生じる用量 (概略の致死量) および重篤な毒性兆候を発現しない用量を確認する試験である。次の試験はげっ歯類で忍容性のあることが確認された用量が非げっ歯類で生命を脅かす重篤な毒性を生じるかどうかを確認する。少なくともこれらの試験のどちらかによって、非毒性用量から毒性用量の範囲で一般状態、体重、摂餌量、臨床検査値、および肉眼的病理所見が評価されていなければならない。また、毒性を生じる用量 (または検討した最高用量) での各臓器の病理組織学的検査も実施されなければならない。第 I 相臨床試験で健常成人に投与されないかぎり、抗がんについては第 I 相臨床試験を実施するために遺伝毒性試験は必要としない。

---

<sup>1</sup> 開発的治療プログラム; がん治療、診断、およびセンター部; 試験実施計画書の詳細については国立がん研究所 (Rockville, MD USA) に連絡することができる。

表 1 細胞毒性型抗がん剤の非臨床試験

段階	分類	対処すべき問題	重要と考えられる試験 <sup>a</sup>	有益と考えられる試験	
IND	全ての細胞毒性型薬剤	初回投与量、標的臓器毒性	げっ歯類 <sup>b</sup> および 非げっ歯類 <sup>c</sup> 毒性試験 <sup>d</sup>	薬物動態、薬力学試験	
		遺伝毒性	遺伝毒性試験評価系 <sup>e</sup>		
		薬効濃度、スケジュール			
	特殊な分類に対する変更				
	光感作性薬剤	全身毒性		光線を抑えた状態での毒性 試験	
		光毒性			光を照射された皮膚に よる <i>in vivo</i> 試験
		血漿 $t_{1/2}$			薬物動態
	抗体複合体	安定性		血漿中の安定性	
		薬剤のみの毒性		1種の動物による毒性試験	
		特異性		ヒト組織利用による選別	標的抗原の有無による 細胞系での活性
	薬物動態				薬物動態
		リポソームによるド ラッグデリバリー	製剤毒性	毒性試験には遊離薬剤およ び空のリポソームが含まれ る。	
		遊離薬剤に対比した薬物動 態	薬物動態		
デポ製剤	製剤毒性		毒性試験には遊離薬剤およ び空のデポ製剤が含まれる。		
		接触組織に対する毒性	デポ製剤投与部位の組織病 理学的検査		
NDA	全ての細胞毒性型薬剤		げっ歯類および非げっ歯類 毒性 <sup>a,f</sup> 、遺伝毒性、げっ歯類 および非げっ歯類によるス テージC~D 催奇形性 <sup>g</sup>	標的となるものに関す る特殊毒性	

<sup>a</sup> 一般的に、毒性学的試験の投与スケジュールおよび投与期間は臨床試験に準じる。

<sup>b</sup> 10%の動物に重度の毒性を生じる用量を明らかにする (STD<sub>10</sub>)。

<sup>c</sup> げっ歯類の STD<sub>10</sub> の 10 分の 1 (mg/m<sup>2</sup> ベース) における毒性を明らかにする。

<sup>d</sup> 1つの試験で病理組織学的検査を行う。

<sup>e</sup> 健常成人または腫瘍がないと考えられる患者による第 I 相臨床試験に対してのみ。

<sup>f</sup> 開発中に提出する。

<sup>g</sup> 28 日以上投与する試験が必要となることはまれである。

必須ではないが、薬剤の薬力学および薬物動態に関する情報は安全性プロファイルをサポートするために非常に有用であり、効率的な薬剤開発に大いに貢献する。第 I 相臨床試験は *in vitro* または *in vivo* の非臨床薬力学情報なしで実施される可能性があるが、生物学的活性および有効性に関する非臨床試験結果は臨床試験のデザインに大いに役立つ。このような試験によって薬効用量、投与スケジュール、および至適血漿中濃度を推定することが可能となる。このような情報は、非細胞毒性型抗がん剤を開発する際、特に有用である。このような非細胞毒

性型抗がん剤（免疫調整薬など）を開発する場合には、ヒトへの投与用量を最大耐量（MTD）ではなく薬力学的に効果を発揮する範囲に増量していく方が望ましい。薬物動態のデータは通常は独立した別試験として得られる必要はなく、薬理学試験または毒性試験の一環として得られる。最適な動物種による単回投与および反復投与による薬物動態試験は、臨床試験で用いられるのと同様の投与スケジュール、期間、および経路を用いて実施するのが最も望ましい[15]。得られた薬物動態情報は、動物における毒性および有効性の評価を助け、臨床試験で予定している用量、投与経路またはスケジュールの変更を示唆する場合もある。評価されるパラメータの重要性は、後のセクションで考察しているように、臨床試験のデザインおよび治療分類によって様々である。薬力学データと組み合わせてこれらの情報を利用し、安全性上重大な有害影響をおこすことなく大きな効果が期待できるヒトでの初回投与量を計算する。また、早期臨床試験での最適な増量法にも有用である。

新薬承認申請（NDA）をサポートするために必要な非臨床試験は目的とする臨床適用、初期の臨床投与の結果、動物およびヒトで認められた毒性の解析や推定の臨床投与期間によって決定される。一般的に、抗がん剤については、治験依頼者は意図する臨床治療クールと同じ投与スケジュールおよび投与期間を用いて毒性試験を実施することが望ましい（表 1~3）。進行性疾患に対し用いられる細胞毒性型抗がん剤については、NDA に 28 日投与以上の試験結果を提出する必要性はほとんどない（表 1）。これに対し、化学予防剤などのように連日投与されることが予測される薬剤、アジュバント療法又は長期にわたるホルモンもしくは免疫調整療法に用いられる薬剤については、げっ歯類では最大で 6 ヶ月間、非げっ歯類では 12 ヶ月間の慢性毒性試験を実施しなければならない（表 2）。医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization, ICH）で規定されているステージ C~D<sup>2</sup> 生殖毒性試験は抗がん剤の非臨床評価の中で重要な要素であり、開発の早い時期に実施されなければならない [14]。

---

<sup>2</sup> ICH ステージ A-B、C-D、および C-F 生殖毒性試験は、以前の segI、segII、および segIII 試験に対応している。これは、それぞれ、交尾前から着床までの期間、着床から出生までの期間（器官形成期）、および着床から性成熟までの期間、原則として毎日薬剤を投与することと定義されている [14]。

表2 非細胞毒性型で長期間投与される抗がん剤の非臨床試験

段階	分類	重要と考えられる試験	有益と考えられる試験
IND	全ての非細胞毒性型薬剤の長期療法	げっ歯類 <sup>a</sup> および非げっ歯類 <sup>b</sup> 毒性試験 <sup>c,d</sup>	薬物動態、薬力学試験
	特殊な分類に対する変更		
	アジュバント療法	遺伝毒性試験評価系 <sup>e</sup>	
	化学予防剤	毒性試験はNOAELを決定すべきである。 遺伝毒性試験評価系	薬効試験 がん原性試験 <sup>e</sup> ステージA～B 生殖毒性試験 ステージC～D 催奇形性試験 <sup>e</sup>
	ホルモン製剤	進行がんを対象とした限定的な第I相/II相試験については、28日毒性試験で充分である。 遺伝毒性試験評価系 <sup>e</sup>	
	免疫調整薬	進行がんを対象とした限定的な第I相/II相試験については、28日毒性試験で充分である。 遺伝毒性試験評価系 <sup>e</sup> 、反応曲線の型（ベル型か否か？）および代替マーカーを確認するため用量と免疫学的反応曲線を明らかにする。	
NDA	全ての非細胞毒性型薬剤による長期療法	予定臨床使用期間と同等の期間の毒性試験（げっ歯類では6ヵ月、非げっ歯類では12ヵ月を最長とする）。遺伝毒性試験評価系、がん原性試験 <sup>f</sup> 、げっ歯類および非げっ歯類でのステージC～D 催奇形性試験	
	ホルモン製剤に対する追加	ステージA～B 生殖毒性試験	ステージC～F 生殖毒性、新生児生殖器官毒性、（薬剤特異的）DNA付加体形成
	化学予防剤に対する追加	ステージA～B およびステージC～F 生殖毒性試験 がん原性試験（常に必要）	

<sup>a</sup> 10%の動物に重度の毒性を生じる用量を明らかにする（STD<sub>10</sub>）。

<sup>b</sup> げっ歯類のSTD<sub>10</sub>の10分の1（mg/m<sup>2</sup>ベース）における毒性を明らかにする。

<sup>c</sup> 一般的に、毒性試験の投与スケジュールは臨床試験に準じるべきであり、計画している臨床試験と同じ長さの期間とする（げっ歯類では6ヵ月まで、非げっ歯類では12ヵ月まで）。

<sup>d</sup> どれか1つの試験で病理組織学的検査を実施する。

<sup>e</sup> がんが再発するリスクの低い患者を対象とした臨床試験、または健常成人を対象とした試験の前に実施することが望ましい。

<sup>f</sup> 目的とする患者集団によっては、必要ない場合もある。

表3 抗がん剤の修飾薬剤における非臨床試験

段階	分類	対処すべき問題	重要と考えられる試験	有益と考えられる試験	
IND	全ての修飾薬剤	初回投与量、標的臓器毒性	げっ歯類 <sup>b</sup> および非げっ歯類 <sup>c</sup> 毒性試験 <sup>d</sup>		
		遺伝毒性	遺伝毒性試験評価系 <sup>e</sup>		
		薬効濃度、投与スケジュール		薬物動態	
		特殊な分類に対する追加試験			
		MDR 阻害剤	併用毒性	1種類の動物で、細胞毒性型薬剤の弱い毒性用量および重大な毒性を生じる用量を用いた試験	<i>in vivo</i> 併用薬効試験
	薬物動態の変化	薬物動態			
	化学療法増感剤	併用毒性	1種類の動物で、細胞毒性型薬剤の弱い毒性用量および重大な毒性を生じる用量を用いた試験		
	放射線増感剤	正常組織に対する遅延毒性		皮膚／四肢攣縮測定	
	化学保護剤	併用毒性、腫瘍保護作用	病理組織学的検査を含む <i>in vivo</i> の薬効試験		
NDA	全ての修飾薬剤		予定臨床使用期間と同等の期間の毒性試験（げっ歯類では6ヵ月、非げっ歯類では12ヵ月を最長とする）。遺伝毒性試験、げっ歯類および非げっ歯類における催奇形性試験ステージC～D	標的となるものに関する特殊な試験	

<sup>a</sup> 一般に、毒性試験の投与スケジュールおよび投与期間は臨床試験に準じて設定するべきである。

<sup>b</sup> 10%の動物に重度の毒性を生じる用量を明らかにする（STD<sub>10</sub>）。

<sup>c</sup> げっ歯類のSTD<sub>10</sub>の10分の1（mg/m<sup>2</sup>ベース）における毒性を明らかにする。

<sup>d</sup> どれか1つの試験では病理組織学的検査を行う。

<sup>e</sup> 健康成人または腫瘍がないと考えられる患者を対象とした第I相臨床試験に対してのみ。

がん原性試験は進行性全身性疾患を治療するために用いられる細胞毒性型抗がん剤については要求されていないが、患者の生存期間が長くなるような場合、化学予防療法、アジュバント、またはホルモン療法のために長期間用いられる薬剤の評価では重要である [18]。2年間のげっ歯類を用いた評価が現在の標準であるが [47]、代替法が適切な場合もある [20]。動物およびヒトで薬剤特異的なまたは同類の薬剤に共通に認められる毒性の種類によっては、NDA 申請をサポートするための標的的特殊毒性試験も必要となる場合がある。例えば、それぞれ心毒性および聴覚毒性をもつことが知られているアントラサイクリン系およびプラチナ製剤の開発では、非臨床心毒性試験および聴覚器官毒性試験を追加することが有用である [11,28,36,46]。さらに、抗エストロゲン薬の開発では、新生児生殖毒性試験およびDNA付加体形成試験などが有用である [5,30,31,37,44,45]。第II相臨床試験の終了時または終了前には、承認申請に必要な非臨床試験についてFDA 担当者と話し合うことが勧められる。

## 初回投与量および増量法

前述したとおり、非臨床試験の主要目的の1つは、ヒトを対象とした第I相臨床試験を開始する際の安全な初回投与量を推定することである。従来、がんを適用目的とした細胞毒性型抗がん剤による臨床試験の初回投与量は、げっ歯類での10%致死量を体表面積 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) で表し、その10分の1が適当とされてきた [23,29,35]。試験は動物の死亡を評価項目としているが、重篤で生命を脅かすような毒性を生じる用量を含めた用量範囲で試験が行われれば、実際に死亡が生じるまでの試験は要求されない。したがって、現在では一般的に、ヒトへの初回投与量は、げっ歯類に重度の毒性（または死亡）を10%生じさせる用量 ( $\text{STD}_{10}$ ,  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) の10分の1とされている。この場合、 $\text{STD}_{10}$  の1/10である初回投与量が非げっ歯類で重篤かつ不可逆性の毒性を生じさせないというのが条件となる [29,35]。予想した初回投与量が非げっ歯類（通常はイヌ）で重篤かつ不可逆的な毒性を生じさせる場合、または非げっ歯類がより適切な動物モデルであることがわかっている場合は、初回投与量は非げっ歯類の試験により検討され、重度で非可逆的な毒性を生じることのない最高用量の6分の1とする<sup>3</sup>。げっ歯類やイヌが、ヒトと関連性がある生化学または代謝が大きく異なり、適切なモデルの動物種にならない場合がある。例えば、げっ歯類における葉酸プールはヒトのものをはるかに超えているため [4]、葉酸拮抗薬の検討にはげっ歯類は適していない。また、イヌではプラチナ誘導体の毒性を充分予測できない場合があり、イヌ以外の動物モデルを用いるのが望ましいかもしれない [34]。ヒトと動物モデルとの重要な生理学的、生化学的、および薬物動態的な違いを把握していれば、初回投与量を選択する際に最も適切な動物種を決定することができるであろう。可能であれば、初回投与量は想定される臨床経路、スケジュール、および期間で行った試験に基づいて計算する。

第I相臨床試験での増量法はFibonacci標準法またはその変法にしたがって実施される [10]。その他で一般的に受け入れられている方法には、連続的再評価変法 [13,39] および薬物動態による増量法 [8] などが挙げられる。これらの代替法ではさらに広範囲にわたる非臨床評価が必要となる。例えば、薬物動態による増量法は、(a) 薬物動態が薬理学的作用および毒性学的作用を表す薬物濃度範囲で線形性が認められる、(b) マウスの  $\text{STD}_{10}$  での薬物濃度時間曲線下面積 (AUC) が明らかである、(c) マウスおよびヒトにおける血漿蛋白結合率が定量されている、および (d) 代謝物の毒性作用に関するデータがわかっている、などの場合に適用するのが最も有効である [7,8,27,40]。第I相臨床試験の初回投与量を決定するために非臨床試験が行われるが、新しい抗がん剤の毒性が容易にモニターできるものであり、可逆性で、動物の致死率よりも十分に低いものであるかぎり、抗がん剤の最高用量が非臨床毒性試験で用いられた用量によって制限されることはまれである。その代わり、最高用量は、臨床試験で観察された毒性（多くの場合 NCI/DCTDC 一般毒性基準を用いて判断される）によって限定される [38]。

<sup>3</sup> この計算は、toxic dose low (TDL) の3分の1を適用するのと同じである [29,35]。「重篤な毒性を生じさせない最高用量の6分の1」という現在の表現の方が、「毒性を生じるが二倍にしても非げっ歯類を殺すことのない用量の3分の1」よりも単純で、より普遍的にデータに適用できると考えている。多くの試験で、TDLを技術的に決定することができないことが多い。

## 特定の細胞毒性型抗がん剤化学療法に関する考察

### 細胞毒性型薬剤の併用

細胞毒性型薬剤併用での評価は、従来、経験的手段を利用し臨床使用状況下で実施されてきた。一般的にこの方法は成功してきたが、最善のものではない。有効性を最善なものにし、毒性を最小限に抑えるため、非臨床試験によって様々な用量、用量比、およびスケジュールを外挿することができる。それでも、併用によって毒性をかなり増強するような相乗相互作用が生じる可能性が考えられないかぎり、またそれぞれの薬剤がヒトで充分評価されている場合、非臨床試験が必須であるとは考えられていない。ある薬剤が別の薬剤の代謝や排泄に影響をおよぼす場合や、両方の細胞毒性型薬剤が同じ代謝経路または薬理機能を持っている場合など相乗作用が予測される際には、併用に関する非臨床試験を実施するのが望ましい。

### 光感作性物質

がん化学療法薬の一部には光が照射されるまでは不活性で治療上効果を示さない薬剤がある。このような光感作性物質または光線療法薬は光エネルギーを吸収した事によりラジカルを形成し、その結果として最終的に腫瘍細胞を破壊する。光感作性療法では、一般に腫瘍組織部位にレーザー光線を照射する。照射光線に選択肢がある場合は、波長の長い光線の方が直接的な組織障害性は弱く、より深い腫瘍組織に到達するため、波長の短い光線よりも好ましい。

腫瘍組織を選択的に障害するためには、腫瘍に対し活性光線を照射することが必要である。さらに、ほとんどの光線療法薬は全身投与された場合に腫瘍組織に集積あるいは濃縮する特徴を利用している。この光線療法薬濃度上昇と局所照射を組み合わせることによって、腫瘍細胞に対し高い選択性をもって細胞障害を誘発することが可能である。それでも、これらの薬剤を全身投与すると、目的とする以外の臓器組織内にも高濃度で分布し、毒性を生じる可能性が高くなる。これらの薬剤が眼または皮膚に蓄積すると、通常的光線に曝露された場合に生じる日焼けと同様か、不可逆性の網膜障害または重度の光毒性を生じさせる可能性がある [12]。したがって、非臨床試験で血漿中消失半減期（可能であれば、組織中消失半減期も）を知ることは重要である。そうすることによって、投与された患者が光を防がなければならない期間を推測し、目的以外の薬剤の作用を回避することができる。

光感作性薬剤の全身毒性を解明するために、複数の投与量による標準的な毒性試験は照度を抑えた状態で実施すべきである。光線を抑えることにより、全身毒性と光毒性を明瞭に区別することができる。これらの標準的な毒性試験に加え、このような薬剤は持続的な光線過敏症を生じる可能性があるため、第I相臨床試験を開始する前に光毒性を評価することは有用である。光線過敏症に適切な試験モデルは、毛のないまたは適切に毛をそった動物を使用するのが一般的である。光線過敏症の評価には、光線量（総エネルギー）と薬剤用量の両者を関連させた毒性試験が必要で、光感作性薬剤の血漿中濃度との関連で過敏症発症の期間や程度を明らかにすることが理想である。患者に対し懸念されることは日光曝露に関連した毒性発現であることから、これらの動物試験で照射される光源は日光に近いスペクトル分布をもっていなければならない。動物が弱い光線下の状態で飼育されている場合、無毒性量（NOAEL）よりかなり低い用量の光感作性薬剤の投与でも強い光線に短時間照射された際に動物が死亡することが

多い。光線に曝露された組織のみに光線力学的影響が生じることが予想されても、照射によって生じた光分解産物が全く別の毒性を生じる可能性は否定できない。したがって、これらの光毒性試験には、一般状態、臨床病理、肉眼的病理所見、主要臓器の病理組織学に関する一般的な評価、および毒性の回復性の有無が通常求められる。臨床での光線照射療法では通常反復投与が実施されることはないため、毎日繰り返し照射を行った反復投与試験の結果は、臨床安全性の懸念と直接関連しているとは考えられない。

光線の非照射では、これらの光感作性薬剤が標準的な試験で遺伝毒性を示すことはないが、投与後の照射により、薬剤に曝露された細胞での DNA が損傷される可能性がある。このように、遺伝毒性試験は光線照射のある場合と無い場合で実施するのが好ましい。染色体異常誘発性および遺伝子突然変異誘発性の評価は、高光線量で薬剤濃度を上昇させる場合と、高い薬剤濃度で広域スペクトル光線の光線量（総エネルギー）を増加させる場合で実施することが望ましい。各試験系の最高薬剤濃度は通常の毒性試験に準じていなければならない [19,22]。

多くの場合、この光感作性薬剤の有効薬剤用量は弱い光線では毒性が無か非常に弱く、初回投与量は毒性試験結果からではなく薬効試験に基づいて選択される事がある。これは、予測される有効な初回投与量が毒性試験から安全だと考えられる用量より下回る場合のみ適用される。

#### 特殊なドラッグデリバリー

抗がん薬を、デポ製剤として、担体に付着させて、または特殊なカプセル剤型で投与すると、効果が有意に改善される可能性がある。特殊なドラッグデリバリーの利点には、(a) 薬剤が腫瘍を特異的に標的とすることができる、(b) 有毒な副作用を抑えることができる、(c) 治療薬剤濃度を維持することができる、(d) 腫瘍細胞質への親水性薬剤の到達が改善される、(e) 非常に脂質親和性である薬剤を実際的に投与できる、などが挙げられる。デリバリーシステムの例には、共重合体インプラント、ヒトアルブミンマイクロスフェア、モノクローナル抗体-薬物複合体、およびリポソームカプセル化などである。担体を介してまたはデポ製剤として投与される抗がん薬の開発では、通常の細胞毒性型薬剤の場合よりも多くの非臨床評価が必要となる。

抗体-薬物複合体に関しては、主要な安全性問題が2つある。それらは、薬剤が突発的に放出された場合の毒性および抗体-薬物複合体によって正常な組織で予測できない特異的な毒性が生じる可能性があることである。考え得る放出機序（加水分解の場合は pH、還元の場合はグルタチオン濃度）の作用としてヒト血漿中における複合体の安定性に関する試験を実施することは追加の毒性試験を実施する必要性を決定する際に役に立つ [21]。追加試験が示唆された場合、複合体から放出される剤型（リンカー類を含む）を用いると臨床上重要な毒性を確認することができるであろう。少なくとも3つの異なった供給源から得られたヒト組織の完全な評価系による複合体の反応性の検討が勧められる [21]。標準的な非臨床動物モデルの組織に標的抗原が発現していない場合は、予定しているヒトでの初回投与量の少なくとも2倍の用量で類人猿（Pongidae 科）による忍容性試験を実施することが望ましい。反応性の検討および忍容性試験は潜在的な標的抗原との反応による組織特異的毒性の部位を明らかにするが、標準的な毒性学的試験は非特異的毒性を確認することになる。標的抗原が発現しているまたは発現していない細胞系における結合または細胞毒性の特異性試験も、標的組織と非標的組織に対する

毒性に有意な差があるかどうかを評価するのに有用である。実施可能であれば、複合体、遊離抗体、および遊離薬物を区別した薬物動態試験は、毒性学的所見を解釈し、異種間比較をサポートするために有用である。臨床試験の初回投与量を選択する際は、複合体による毒性試験結果だけでなく複合体の安定性および遊離薬剤の毒性についても考慮すべきである。

リポソーム薬剤については、潜在的な製剤の毒性を評価するため、デリバリーシステム、遊離薬剤、および最終剤型の標準的な非臨床毒性試験が重要である。リポソーム製剤では、全身曝露での消失時間が著しく延長する。したがって、臨床で反復投与が用いられる場合、薬剤が蓄積する可能性があるため、非臨床試験で同じようなスケジュールを検討することが特に重要となる。デリバリーシステムが薬剤の吸収、分布、生体内変化、排泄または標的臓器蓄積に影響するよう設計されている場合、デリバリーシステムのわずかな変更でも全体的な毒性に大きく作用する可能性がある。最終製剤処方を用いた毒性試験を実施することによってこのような懸念を避けることができる。最終製剤処方と遊離薬剤による比較薬物動態試験は、スケジュールを提案し、毒性のスペクトルおよび重症度の変化を解釈する際に非常に有用である。ときに、空のリポソームと遊離薬剤を組み合わせた試験が、リポソーム製剤で認められる有効性の変化を理解するのに役立つ場合がある。たとえば、空のリポソームが治療効果を得るのに十分な遊離薬剤の薬物動態を変えることがある [33]。

デポ剤型の非臨床開発は一般的にリポソーム剤型のものに準じている。それに加え、臨床で用いられようとしている組織またはコンパートメント内でのデポ製剤の毒性試験も関連する組織の病理組織学的検査を含めて実施されるべきである。デポ剤型に関する毒性プロファイルに重大な変化がなければ、ヒトで既に検討された薬剤の総用量と同じ初回臨床用量が用いられる。

## 代替療法

「代替」療法には、植物または動物由来の単一物質または多成分物質が含まれる。がんまたは前がん状態の治療もしくは予防のために用いられる生薬製剤および動物由来の組織または液体抽出物がこの範疇に含まれる。このような物質の有効成分の確認は確実でないことが多い。分類学的同定、収集、保存、および加工における製剤の一貫性に関しても、さらに問題が生じ得る。初期非臨床試験および臨床試験を実施するのに十分な量の製剤バッチを準備することが重要な最初の段階である。ヒトで安全性に関し十分な経験がある場合を除き、抗がん剤に通常必要な一連の毒性試験を実施する。特定の医薬品成分と薬理学的作用を関連させることが難しいため、開発の早期から、その後の非臨床試験および臨床試験用に一貫性のあるバッチを製造するための製造工程管理に努めなければならない。開発後期では、販売される製品の活性を保証するために、および出荷規格として利用できる生物学的定量を確認する努力をさらにおこなうべきである。

生薬製剤は、代替療法の中でも特殊なものに分類され、普通はヒトでかなりの使用経験がある。生薬の使用歴に関する記録がある場合、またはこのような製剤が米国内で自由に販売されている場合、販売されている製品を利用した初期臨床試験に非臨床試験での薬効または毒性は要求されない。INDのためには、伝統的な用法、製品の調製、および生薬製剤中の既知の成分の安全性プロファイルに関するデータを提出することが勧められる。販売されているものと異