

2.2.2 反復投与毒性試験

Q8： 「反復投与毒性試験の投与方法（連日投与あるいは間欠投与，間欠投与する場合の投与間隔）は，薬理学的機序および薬物動態学的見地から，毒性所見の回復性や臨床試験における投与方法なども考慮した上で決定する．」となっているが，間欠投与による投与間隔は，具体的にどのような考えに基づき決定すればよいか？

A8： 間欠投与による反復投与毒性試験の投与間隔は，臨床試験で予定されている用法を考慮した上で，単回投与毒性試験や反復投与毒性予備試験などから得られた血漿中薬物濃度の推移や毒性の回復性などから，ヒトでの推定薬効量あるいは曝露量より高い量で繰り返し投与ができ，間欠投与での毒性プロファイルが適切に検討できる間隔を設定することが重要である．

<解説>

反復投与毒性試験の目的の一つは，臨床での投与方法を考慮した上で，ヒトでの推定薬効用量あるいは曝露量より高い曝露量での毒性を観察し，回復性やDLTとそのマーカーを把握，検討することである．毒性が強い抗悪性腫瘍薬で臨床試験が間欠投与やコース投与が予定される場合，第I相臨床試験開始時に必要とされる反復投与毒性試験の情報は，薬剤を間欠的に繰り返し投与した場合の毒性プロファイルである．したがって，間欠投与での投与間隔は，臨床用法を考慮した上で，単回投与毒性試験や反復投与毒性予備試験などから得られる血漿中薬物濃度の推移や毒性の回復性の情報から，ヒトでの推定薬効量あるいは曝露量より高い量で繰り返し投与ができ，かつ間欠投与での毒性プロファイルが検討可能な適切な間隔を設定することが重要である．

Q9： 反復投与毒性試験の投与方法に関して、「薬剤の薬理学的機序および薬物動態学的見地から、毒性所見の回復性や臨床試験における投与方法も考慮した上で決定する。」と規定されているが、どのような薬剤の場合に間欠投与を選択できるのか？

A9： 毒性が強く連日投与が不可能で、臨床では間欠投与することを予定している抗悪性腫瘍薬の場合は、反復投与毒性試験を間欠投与で実施することが可能である。また、薬剤の毒性発現を軽減させる目的以外にも、薬理学的機序又は薬物動態学的特性から間欠投与により十分な薬効が期待できる抗悪性腫瘍薬においては、臨床で間欠投与を選択する場合がある。このような薬剤においても、反復投与毒性試験の投与スケジュールとして間欠投与を選択することが可能である。

<解説>

いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」のように毒性が強い薬剤の場合、臨床においては高用量を1回（又は少数回）投与して、障害が回復するまで休薬期間をおいて再投与するような間欠投与スケジュールを計画することが多い。このような場合には、ヒトでの副作用を予測する上で、動物の単回投与毒性試験の成績が参考になることが少なくない。「毒性試験法ガイドライン」では、反復投与毒性試験は「投与は原則として週7日とする」としているが、このような薬剤を「毒性試験法ガイドライン」に従い連日投与した場合、短期の反復投与毒性試験であっても結果的に投与用量は著しく低くなり、予定臨床用量と比較して大幅に下回ることも予想される。また、より長期の反復投与毒性試験を連日投与で実施するためには、更に用量を低く設定することになり、結果として薬剤の毒性プロファイルを把握できず、ヒトにおける安全性を考察するうえで有用な情報を提供できるとは限らない。このような場合、予定臨床投与スケジュールに準じて間欠投与とすることは有用である。海外では、毒性試験の投与スケジュールは臨床予定投与スケジュールとできるだけ合わせることを推奨されており、臨床試験で間欠投与される薬剤では反復投与毒性試験も間欠投与で行うのが一般的である^{1,2}。

一方、いわゆる「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」のように毒性があまり強くない薬剤においても、薬理作用の持続性もしくは薬物動態を考慮し、臨床において間欠投与スケジュールを計画する場合がある。このような薬剤において、動物でも同様の薬理作用および薬物動態を示す場合は、予定臨床投与スケジュールに準じて間欠投与による反復投与毒性試験を実施することで問題ない。

また、開発の過程で臨床の間欠投与スケジュールが変更される場合もあるが、その場合は先行する臨床試験成績から変更後の初回投与量が決定される場合が多い。このような場合には、実施された臨床試験成績及び毒性試験パッケージから、変更後の臨床投与スケジ

¹ DeGeorge J.J. et al., Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs, Cancer Chemother Pharmacol, 1998, 41, 173-185

² CPMP: Note for guidance on the pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products, EMEA, CPMP/SWP/997/96, 23 July 1998

ジュールの安全性評価が可能であることを科学的に検証する必要がある。場合によっては毒性試験の追加も考慮するが、安全性の評価に関して十分性が確認できれば、変更後の投与スケジュールに合わせた新たな毒性試験は必要ではない。

Q10： 第 I 相臨床試験の開始前に実施する反復投与毒性試験において、回復性を検討する必要があるか？

A10： 非臨床での反復投与毒性試験では重要な標的臓器毒性および毒性作用の可逆性に注意を払う必要があるが、DLT 及びそのマーカーが明らかとなるように用量設定が行われている場合には、第 I 相臨床試験までに反復投与毒性試験に回復性の検討を必ずしも組み込まなくてもよい。

<解説>

特に、いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」においては、その強い副作用、毒性を回避するために、間欠投与や適切な回復期間をおいて繰り返し投与されることが多いが、その場合、毒性の回復性を確認する意義は大きい。一方、いわゆる「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」などで連日投与可能な薬剤においては、得られた毒性所見が薬理作用等から予測可能なものであり、DLT 及びそのマーカーにより適切に重篤な毒性発現のリスクが回避されると考えられる場合には、既存のガイドラインと同様に、必ずしもヒトに最初に投与する前に回復性が確認されていなくても、臨床試験と並行して実施されるいずれかの反復投与毒性試験で回復性が確認できればよい。

Q11 間欠投与による反復投与毒性試験において生存動物の剖検時期を選択するための留意点は何か？

A11： 間欠投与による反復投与毒性試験を実施する薬剤においては、その特性を考慮して、薬剤の毒性評価と試験目的に最も適切と考えられる日を剖検日として設定することでよい。

<解説>

臨床における投与スケジュールを考慮し、間欠投与による反復投与毒性試験を実施する場
合がある。このような薬剤においては、死亡動物もしくは瀕死動物の剖検は必要に応じ随
時実施することはもちろんであるが、投与期間終了後の計画剖検については、最終投与の
影響が反映されている時点で実施することにより、発現する毒性変化の把握が可能と考
えられる。これまでの例として、最終サイクル終了前に剖検日を設定している試験、最終サ
イクル終了翌日に剖検を設定している試験、あるいは各群の半数を最終投与の翌日、残り
の半数を次投与サイクル予定日に設定している試験等が挙げられる。いずれにしても、薬
剤の特性により適切な剖検時期が異なることから、先に実施した他の毒性試験の結果及び
その薬剤の薬理作用、薬物動態学的特性などを考慮し、反復投与の影響が反映され、薬剤
の毒性評価に最も適切と考えられる剖検時期を設定することでよいと考えられる。

Q12： 抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験開始に必要な反復投与毒性試験の投与期間は、平成 10 年 11 月 13 日付医薬審第 1019 号「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて」（以下、「M3 ガイドライン」という）に準拠する必要があるか？

A12： 必ずしも「M3 ガイドライン」に準拠する必要はない。評価される抗悪性腫瘍薬の毒性学的特徴、臨床での適用方法、第 I 相臨床試験で投与される被験者の背景などを考慮のうえ、臨床プロトコルの投与期間にかかわらず、短期の投与期間で実施された毒性試験で臨床試験の開始が可能な場合がある。

<解説>

「M3 ガイドライン」は、一般的な医薬品を開発する際の標準的な非臨床安全性試験の実施時期について述べたものである。その中で、投与期間については臨床試験における予定投与期間に準じた反復投与毒性試験の投与期間が提示されている。しかし、抗悪性腫瘍薬については、対象となる疾患及び適用方法の特殊性（病態が進行性で致死的であること、薬剤が副作用が発現する用量で投与すること、第 I 相臨床試験で患者が対象となりえること、など）から、必ずしも「M3 ガイドライン」に準拠する必要はない。抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験開始における非臨床安全性試験の目的として、初回投与量設定のための LD₁₀ や最小毒性量（Toxic Dose Low ; TDL）等の情報を提供する、潜在的の標的器官毒性を明らかにする、並びに臨床試験における投与方法及び至適用量探索のデザインを計画する際の補助とすることが挙げられ、これらの情報を提供しうる試験デザイン及び投与期間であることが必要である。

実際には、抗悪性腫瘍薬にはさまざまなタイプの薬剤があるため、第 I 相臨床試験開始のための反復投与毒性試験の投与期間を一様に定義するのは容易ではない。しかしながら、従来のいわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」のように、すでに情報が十分に得られていて臨床での毒性発現が十分予測可能と考えられる抗悪性腫瘍薬では、反復投与毒性試験の投与期間は 1~2 サイクル程度で足りる場合もあると考えられる。また、臨床での投与スケジュールが間欠投与であれば、場合によっては、反復投与毒性試験の検査項目を含む単回投与毒性試験の成績を用いて評価する方が、臨床使用上留意すべき点を把握するためには有用な場合もあると考えられる。欧米でも、第 I 相臨床試験開始までに求められる反復投与毒性試験は、臨床の投与期間にかかわらず 2~4 週間あるいは 1~2 サイクルで行うことが多い。また、ホルモン剤や免疫調整薬を、進行がんを対象とした限定的な臨床試験で適用する場合には、標準的な 4 週間の反復投与毒性試験で十分であると考えられている。いわゆる「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」の場合でも、対象患者の特殊性を考慮して、非臨床毒性試験での投与期間を上回る臨床試験を実施することが可能な場合がある。

また、投与された患者に薬剤の効果が長期的に期待でき、かつ安全性上大きな問題がないと治験医師が判断した場合には、患者に対する倫理性を考慮し、治験責任医師の判断のも

と、第 I 相臨床試験プロトコルの投与期間を超えて投与を継続することも可能であると考える。このような場合、「M3 ガイドライン」に準拠した投与期間による反復投与毒性試験の成績は必ずしも必要ではない。

Q13： 抗悪性腫瘍薬の反復投与毒性試験において、NOAELを求める必要はあるか？

A13： 開発する薬剤の特性を考慮し必要と考えられる毒性量が適切に評価されていれば、抗悪性腫瘍薬の反復投与毒性試験では、必ずしもNOAELを求める必要はない。

<解説>

一般の医薬品において、NOAELは予定臨床用量についての安全域を算出し、臨床使用時における安全性を確保する手段として利用される。「本ガイドライン(案)」に記載の通り、抗悪性腫瘍薬の第I相臨床試験は、MTDとDLTの推定が主な目的であり、臨床試験における初回投与量設定にNOAELが有用な手段と言えない。しかしながら、反復投与毒性試験においては比較的毒性の低い抗悪性腫瘍薬の場合等は一般の医薬品と同様な場合もあるが、安全域を求めておくことが有用な場合もある。薬剤の特性に応じた柔軟な対応が必要である。

2.2.3 遺伝毒性試験

Q14： 抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験の開始までに遺伝毒性試験の実施が必要か？

A14： 通常、第 I 相臨床試験は悪性腫瘍患者を対象として実施されるので、第 I 相臨床試験の開始時には遺伝毒性試験の結果は必要とされない。

<解説>

通常、抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験は悪性腫瘍患者を対象として実施されるため、リスク・ベネフィットの観点から、第 I 相臨床試験の開始時には遺伝毒性試験の成績は必要とされない。

2.2.4 生殖発生毒性

Q15： 抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験開始までに生殖発生毒性試験成績は必要か？

A15： 通常、第 I 相臨床試験が悪性腫瘍患者を対象として実施されるのであれば、第 I 相臨床試験の開始時には生殖発生毒性試験の成績は必要とされない。

<解説>

通常、抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験は標準的治療法や現行治療法の無効例（症例）や再発、増悪により延命や症状緩和が得られる可能性がない悪性腫瘍患者を対象に実施される場合が多いので、リスク・ベネフィットの観点から、第 I 相臨床試験開始までには生殖発生毒性試験の成績は必要とされない。ただし、妊婦及び授乳婦あるいは妊娠している可能性がある女性被験者は除外基準とする必要がある。また、生殖発生毒性試験が未実施でも、避妊とインフォームドコンセントを徹底させることにより、妊娠する可能性がある女性被験者の臨床試験への組み入れも可能である。

雄の授胎能試験と比べ適切な方法を用いて詳細に検討された雄性生殖器の病理組織学的検査が、一般的には雄性生殖能に対する影響を予測する上で有用と考えられている。したがって、反復投与毒性試験において雄性生殖器への影響について精査し、薬剤の影響がみられた場合、あるいは作用機序などから DNA や染色体、または生殖発生に影響を及ぼすことが疑われる場合は、男性被験者に投与中並びに投与終了後適切な期間、避妊を徹底させることが必要である。女性被験者の避妊期間については、生殖器官への直接的影響、ホルモンなどを介した二次的影響、またそれらの回復性や薬剤の血中濃度持続性などを十分検討した上で適切な避妊期間を設定することが必要である。

2.2.6 安全性薬理試験

Q16：平成13年6月21日付医薬審発第902号「安全性薬理試験ガイドラインについて」（以下、「S7 ガイドライン」という）では「末期癌患者の治療のために用いる細胞毒性薬剤については、ヒトに最初に投与する前に行う安全性薬理試験は不要であろう。しかしながら、新しい作用機序を有する細胞毒性薬剤については安全性薬理試験を実施する価値があるであろう。」となっているが、「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」の場合はどうか？

A16：「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」、「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」にかかわらず既存の類薬等の情報や、薬剤の作用機序、毒性試験の結果等から安全性薬理に関するリスク評価が十分に可能と考えられる場合以外、安全性薬理試験の実施が必要である。また、新規の作用機序を有する薬剤については、「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」、「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」にかかわらず安全性薬理試験の実施を検討する必要がある。

<解説>

第Ⅰ相臨床試験が、標準治療や現行治療法の無効な悪性腫瘍患者や再発、増悪により延命や症状緩和が得られる可能性がない悪性腫瘍患者を対象として実施される場合は、リスク・ベネフィットを考慮し、既存の類薬等の情報や、薬剤の作用機序、毒性試験の結果等から安全性薬理に関するリスク評価が可能な場合には、安全性薬理試験を実施しないことも可能である。しかし、新規の作用機序を有する薬剤については、既存のデータからリスク評価を行うことが困難であることから、ヒトに最初に投与する前に安全性薬理試験の実施を考慮する必要がある。

2.3 健康成人を対象とする第 I 相臨床試験開始までに必要な非臨床安全性試験

Q17: 健康成人での第 I 相臨床試験を実施するにあたり、どのような点を考慮すべきか?

A17: 悪性腫瘍患者に適用する前に、被験者の状態にバラツキが少ないと考えられる健康成人で抗悪性腫瘍薬の血中動態やバイオマーカー等の検索を実施することにより、標準値や治療判定など、悪性腫瘍患者へ投与した際の有用な情報が取得出来ると期待できる。このことから、悪性腫瘍患者に対し、健康成人での結果が具体的な有用性がある場合には、治験参加者への安全性を十分考慮した上で、健康成人での第 I 相臨床試験が可能である。ただし、この場合は、非臨床安全性試験を基本的には「M3 ガイドライン」に準拠して実施し、試験データからヒトで予測される副作用の質、程度並びにその発現用量等を十分に吟味し、その上で、第 I 相臨床試験を健康成人で実施の是非を判断することが重要である。

<解説>

健康成人を用いた第 I 相臨床試験を実施する場合、非臨床安全性試験のパッケージは少なくとも「M3 ガイドライン」を満たし、薬剤はそのパッケージの結果により評価されるべきである。その中で、特に臨床において予想される重篤な毒性変化や非可逆的な毒性変化、発がん性を危惧させるような遺伝毒性が認められていないかが重要なポイントとなる。このような非臨床での毒性評価に加えて、第 I 相臨床試験の投与量増量計画において、十分な安全域の確保が期待できる薬剤については、健康成人に投与することも可能であると考えられる。

抗悪性腫瘍薬の第 I 相臨床試験に関して、悪性腫瘍患者を対象に実施することは平成 17 年 11 月 1 日付薬食審査発第 1101001 号「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂について」に記載されている。しかし、このガイドラインの対象となる抗悪性腫瘍薬は、抗腫瘍効果を直接作用により示す薬物であり、一般的に骨髄毒性（血液毒性）や消化管毒性が強く、毒性の発現用量が薬効発現用量を下回ることが少なくない。また、第 I 相臨床試験の主目的は MTD を求めることであることが多い。このような薬剤の場合、リスク・ベネフィットの観点から、「健康成人を対象にした臨床試験」は避けるべきである。しかし、様々なタイプの抗悪性腫瘍薬が開発されている状況においては、例えば、健康成人による第 I 相臨床試験を実施することにより、悪性腫瘍患者に適用する前に血中動態の確認やバイオマーカー等の検索が可能となり、その後患者に対して薬効が期待できる用量をよりの確に投与できる面などから有効であると考えられる。

一方、がんの特異的な分子を標的とする薬剤などの場合、健康成人を対象とした臨床試験では、標的分子に対する作用に伴う副作用あるいは薬効を示唆するバイオマーカーの検出をすることは不可能である。

2.4 承認申請時までに必要な非臨床安全性試験

2.4.1 反復投与毒性試験

Q18： 反復投与毒性試験の投与期間に関して「げっ歯類で最長6ヵ月間、非げっ歯類では最長9ヵ月間を原則とするが、抗悪性腫瘍薬の毒性学的特徴や臨床での適用期間などを考慮の上、より適切な投与期間を設定することが望ましい場合もある。」と記載されているが、「M3 ガイドライン」に準拠しない最長の投与期間を設定してもよいのはどのような場合か？

A18： 長期反復投与毒性試験の投与期間は、「M3 ガイドライン」を原則と考えてよいが、評価される抗悪性腫瘍薬の毒性学的特徴や、臨床での適用期間などを考慮のうえ、適切な投与期間を設定することが望ましい。

<解説>

抗悪性腫瘍薬の承認申請に必要な長期反復投与毒性試験の投与期間は、げっ歯類では最長6ヵ月、非げっ歯類では最長9ヵ月を原則とするが、必ずしもこれに準拠する必要はない。予定している臨床での用法用量を考慮の上、毒性試験の投与スケジュールおよび投与期間を設定することが望ましい。例えば、毒性が強く臨床で長期投与が困難と思われる抗悪性腫瘍薬では、慢性毒性のプロファイルをげっ歯類、非げっ歯類ともに最長でも6ヵ月間の投与で可能な場合もある。いずれの場合でも、化合物の特徴や臨床での適用範囲などからケース・バイ・ケースで総合的に判断することが重要である。ちなみに米国では、いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」の反復投与試験の投与期間に対しては28日間¹あるいは6～8サイクルないし最大6ヵ月間²が、長期的あるいは継続的に投与される抗悪性腫瘍薬では、げっ歯類で最大6ヵ月間、非げっ歯類で最大12ヵ月間¹が推奨されている。また、反復投与毒性試験の投与期間に関するFDAガイダンス³では、6ヵ月間投与試験で十分に評価可能な医薬品として抗悪性腫瘍薬が例示されている。欧州では、抗悪性腫瘍薬の反復投与毒性試験の投与期間は6ヵ月を越える必要はない⁴と記載されている。

¹ DeGeorge J.J. et al., Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs, Cancer Chemother Pharmacol, 1998, 41, 173-185

² Leighton J., Regulatory considerations for preclinical development of anti-cancer drugs, The Toxicology Forum-Winter Meeting, 2002

³ Food and Drug Administration: International Conference on Harmonisation; Guidance on the Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Nonrodent Toxicity Testing); Federal Register / 64 (122) 34259, June 25, 1999

⁴ CPMP: Note for guidance on the pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products, EMEA, CPMP/SWP/997/96, 23 July 1998

Q19： 対象患者が片性に限定される抗悪性腫瘍薬で、長期反復投与毒性試験を適用する性のみで実施してよい場合とはどのような場合か？

A19： 対象患者が片性に限定される場合、2種の動物による短期間の反復投与毒性試験において明確な雌雄差が認められず、かつ薬物動態学的にも性差が示唆されるような所見がない場合は、その後の長期反復投与毒性試験は臨床で対象となる片性のみで実施して問題ない。

<解説>

ホルモン剤/抗ホルモン剤のように対象患者が片性に限定される薬剤の場合、動物試験で雌雄差があるか否かの情報が最も必要なのは、第I相試験に入る時点である。一般に2種の動物による単回及び短期反復投与毒性試験による結果から臨床開始用量は高感受性の種、性での値から設定され、毒性発現の注意喚起がなされる。これは、感受性または代謝における性差は異種動物間で相関するとは限らず、ヒトでは動物の異性で発現した毒性が発現する可能性が否定できないからである¹。しかし、短期反復投与毒性試験で毒性に質的及び量的に明確な性差が認められず、かつ薬理作用及び薬物動態学的にも性差が示唆されるような所見がない場合、げっ歯類及び非げっ歯類の2種の動物種について片性で長期反復投与毒性試験を実施することで、ヒトで適用される性への影響は予測可能と考えられる。

¹ DeGeorge J.J. et al., Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs, Cancer Chemother Pharmacol, 1998, 41, 173-185

2.4.2 遺伝毒性試験

Q20： 抗悪性腫瘍薬の承認申請にあたり標準的な組合せの遺伝毒性試験の実施が必要か？

A20： 原則として、遺伝毒性試験の実施は必要である。しかし、遺伝毒性が陽性であるということが明らかである化合物については、標準的な組合せの遺伝毒性試験の一部を省略することが可能である。

<解説>

遺伝毒性試験を標準的組合せによって実施することの目的は、平成11年11月1日付医薬審第1604号「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて」にも記載があるように、単一試験だけではすべての種類の遺伝毒性物質を検出できないために、相補的な試験の組合せを実施することによって、信頼できるレベルの評価が可能となるためである。したがって、薬理作用やすでに実施した遺伝毒性試験結果から遺伝毒性が明らかに陽性であると考えられる薬剤について、標準的組合せの遺伝毒性試験の一部を省略することが可能である。ただし、得られた遺伝毒性試験の陽性結果に疑問がある場合等には、積極的に遺伝毒性試験を実施することにより、遺伝毒性のリスクをより正確に評価できる可能性がある。

2.4.3 がん原性試験

Q21： 抗悪性腫瘍薬の承認申請時にがん原性試験成績は必要か？

A21： 抗悪性腫瘍薬の場合，承認申請時にがん原性試験の成績は原則として提出不要と考えられる。

<解説>

がん原性試験の必要性については，平成11年11月1日付（医薬審第1607号）「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」を参考に判断する。すなわち，対象の患者集団で長期の延命が望めないような場合，例えば，進行性悪性腫瘍の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬等では，通常，がん原性試験を必要としない。

しかし，抗悪性腫瘍薬が広く著効を示し延命効果が著しい場合，あるいは腫瘍摘出後の患者に対し補助療法や維持・緩解療法として用いる場合には，長期使用の可能性が強く想定され二次発がんの懸念があるため，がん原性試験が必要となる場合もある。

2.4.4 生殖発生毒性試験

Q22：明らかに生殖発生毒性を有すると考えられるホルモン剤/抗ホルモン剤において、生殖発生毒性試験を実施する意義はあるか？また、抗ホルモン剤で対象患者以外の性（女性向け薬剤に対する雄動物，男性向け薬剤に対する雌動物）の生殖発生毒性試験を実施する必要があるか？

A22：作用機序から胚致死作用や催奇形性等の重篤な生殖発生毒性が予測されるホルモン剤/抗ホルモン剤の場合、承認申請に際し生殖発生毒性試験のデータは必要としない。しかし、胚致死作用や催奇形性等が明らかでないホルモン剤/抗ホルモン剤については、適切な生殖発生毒性試験の実施が必要となる。また、ホルモン剤/抗ホルモン剤には適用患者が片性に限定される場合は、一部の試験を省略することが可能な場合がある。

<解説>

明らかに生殖発生毒性に影響を与えると考えられるホルモン剤/抗ホルモン剤については、生殖発生毒性試験（「受胎能及び着床までの初期胚発生」、「出生前及び出生後の発生並びに母体機能」及び「胚・胎児発生」に関する試験）のうち、いずれかの試験を省略することが可能な場合がある。以下に例を挙げるが、ケース・バイ・ケースで判断する必要がある：

- ・ 一般毒性試験の結果とこれまでの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニストやエストロゲン受容体（ER）阻害薬等の知見から、受胎能及び初期胚発生への影響が予測可能な場合、「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」は省略可能と考えられる。
- ・ 多くのエストロゲン作用薬またはその拮抗薬は構造的あるいは薬理作用的にジエチルスチルベステロール（DES）と類似し、子宮内で曝露された胎児に対して出生後に生殖器の悪性疾患及び異常を誘発することが知られていることから、このような薬剤の場合¹、「出生前及び出生後の発生並びに母体機能」に関する試験は省略可能と考えられる。
- ・ 前立腺のアンドロゲン受容体に競合することにより抗腫瘍効果を示す前立腺癌などを適応症とする抗悪性腫瘍薬は男性患者のみに投与され、適用外患者集団である女性に投与される可能性はないことから、大部分の生殖発生毒性試験は省略可能と考えられる。精液中を介した授胎への影響が否定できないと考えられる場合には、「雄授胎能試験」の実施等を考慮する。
- ・ 一方、乳癌、子宮体癌などを適応症とする抗悪性腫瘍薬は女性患者のみに投与され、適用外患者集団である男性に投与される可能性はないことから、「雄授胎能試験」は省略可能と考えられる。

¹ DeGeorge J.J. et al., Regulatory considerations for preclinical development of anticancer drugs, Cancer Chemother Pharmacol, 1998, 41, 173-185

ホルモン剤/抗ホルモン剤に対する生殖発生毒性試験を省略する場合、臨床試験に際しては妊婦及び授乳婦（人工乳による授乳を除く）並びに妊娠している可能性がある女性患者を除外基準に設定し、かつ男女ともに避妊の義務付けを規定することが必要である。

また、当面の開発において片性のみを対象とする場合でも、将来的に両性を対象に使用される可能性があるのであれば、その点を見越した非臨床開発計画を立てることも必要である。

Q23： 予備試験成績や作用機序等から胚致死作用や催奇形性等の生殖発生毒性が予測される抗悪性腫瘍薬で、妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性がある女性患者を除外基準に設定し、かつ避妊の義務付けを規定したり、また妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性がある女性への投与を禁忌とするのであれば、承認申請に際し生殖発生毒性試験を省略することは可能か？

A23： 作用機序から胚致死作用や催奇形性等の生殖発生毒性が予測される抗悪性腫瘍薬の場合、妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性がある女性患者への投与を禁忌とし、妊娠する可能性のある女性患者および男性患者に対して避妊を徹底させるのであれば、承認申請に際し生殖発生毒性試験の成績を必要としない場合もある。

<解説>

生殖発生毒性試験の必要性については、薬物ごとにケース・バイ・ケースで判断すべきであるが、標準療法がない患者を適用として承認申請する場合、生殖発生毒性試験を省略できる場合がある。すなわち、妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性がある女性患者への投与を禁忌とし（授乳婦については人工乳に切り替える）、避妊を徹底させる等の適切な対策を講じるのであれば、承認申請に際して生殖発生毒性試験を省略することが可能である。

2.4.5 免疫毒性試験

Q24： 抗悪性腫瘍薬ではどのような場合に免疫毒性試験の実施が必要とされるか？

A24： 「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に従って免疫毒性試験の実施の有無を判断する。

<解説>

平成 18 年 4 月 18 日付薬食審査発第 04180001 号「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」（以下、「S8 ガイドライン」という）によると、いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」については非臨床試験等から得られた情報から十分なリスク評価が可能であれば、免疫毒性試験を実施する意義はそれほど高くないものと考えられている。「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」については基本的に S8 ガイドラインに従った検討を行うべきと考えられるが、免疫系への影響がその機序を含め明らかである場合は「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」と同様の考え方が適用できる場合もあり得る。

免疫毒性試験の実施が必要なケースとしては、一般毒性試験において免疫系への影響が懸念されるデータが得られた場合、または臨床試験における免疫毒性に関するバイオマーカーを検索する必要性が生じた場合等、などが考えられる。S8 ガイドラインでは、標準的毒性試験において免疫毒性の可能性の評価にあたり考慮すべき所見として、血液学的変化、免疫系器官の重量及び病理組織学的変化、血清免疫グロブリン濃度の低下、感染の発生率の増加、発がん性などが挙げられている。標準的毒性試験結果以外にも、ガイドラインで示されている考慮すべき要因（薬剤の薬理学的特徴、適応の対象となる患者集団、既知の免疫調節剤との構造の類似性、薬剤の臓器分布、臨床情報）についても十分に考慮する必要である。実際に必要とされる免疫毒性試験の実施時期・種類・規模等は、薬剤特性及び得られた所見等に応じケース・バイ・ケースの判断が必要とされる。