

(/body) in non-rodents, a dose that is several times higher than the human clinical dose per administration may be chosen. If toxicological findings are observed at the dose used, a study at a lower dose should be considered. The general condition should be observed, paying special attention to the condition of the administration site and hypersensitivity reactions, etc. Pathologic examination should be performed, paying special attention to the impact on the immunologic organs and the lymph nodes in the vicinity of the administration site, as appropriate. If toxic changes are observed, their reversibility should be assessed. If there is a concern about delayed adverse reactions, additional arms should be included as appropriate.

2.2.3 Reproductive performance and developmental toxicity studies

Evaluation of the effects on fertility and early embryonic development to implantation is needed when histopathologic examination in repeated dose toxicity studies has indicated that the reproductive organs might be affected. Evaluation of the effects on embryo-fetal development is needed when there is no scientifically valid evidence for the assurance of the safety of vaccines to be inoculated to pregnant women or women of child bearing potential. Evaluation of the effects on pre- and postnatal development, including maternal function, is required when there is no scientifically valid evidence for the assurance of the safety of vaccines intended for use in pregnant or nursing women. Studies should normally be conducted in one animal species and the dosage intervals and the frequency of administration should be determined in view of the schedule of administration intended for clinical use.

2.2.4 Genotoxicity studies

In general, genotoxicity studies are not needed for vaccines.

2.2.5 Carcinogenicity studies

In general, carcinogenicity studies are not needed because the frequency of administrations is limited for vaccines.

2.2.6 Local tolerance studies

Local tolerance may be evaluated as separate studies or as part of single or repeated dose toxicity studies.

2.2.7 Safety pharmacology studies

Safety pharmacology studies should be conducted if vaccines potentially adversely affect the physiological functions other than the immune system (central nervous system, respiratory system, cardiovascular system).

2.2.8 Toxicokinetics

In general, assessment of systemic exposure is not needed.

2.3 Special considerations

2.3.1 Adjuvants

If it is a novel adjuvant, the toxicity assessment of the adjuvant by itself is required. Special attention should be paid to local reactions and hypersensitivity reactions, etc. following repeated administration. Toxic reactions may vary between combinations of a novel adjuvant and an antigen. Therefore, regardless of whether the antigen is novel or not, toxicity assessment of the vaccine formulation containing both the novel adjuvant and the antigen is also required. If a combination of an existing adjuvant and an existing antigen potentially has new toxic effects, toxicity assessment for local reactions, etc. is needed.

2.3.2 Excipients (excluding adjuvants)

If it is a novel excipient, the toxicity assessment of the excipient by itself is required. The need for toxicity assessment of the vaccine formulation containing a novel excipient should be determined by excipient.

ワクチンの非臨床安全性試験に関するガイドライン案に対するQ & A

製薬協 TF5 案

項目	Q	A
1.2 目的	<p>ワクチン安全性試験の目的について4項目が挙げられているが、その 1) 及び 2) について、</p> <p>1) : ワクチンの安全性試験において、標的臓器の特定は必須か？</p> <p>2) : 臓器毒性がないが、投与局所への影響、あるいは免疫系の活性化がみられた場合、可逆性の確認が必須か？</p>	<p>1) ワクチンは基本的に毒性所見が乏しいため、投与限界量においても、標的器官（臓器毒性）が特定できない場合があると考えられる。よって、標的臓器が明らかではないことも許容される。</p> <p>2) 過剰な投与による局所の変化、あるいは正常な免疫反応による変化について、可逆性の評価は不要と考えられる。但し、認められた局所反応もしくは免疫反応が予想外に強かったり、変化の質が予想外である場合には可逆性の確認が必要な場合もある。</p>
1.3 適用範囲 (この項目は削除)	<p>毎年製造株が更新されるインフルエンザワクチンなどは適用範囲外なのか。</p>	<p>代表株 (mock-up) について製造承認を得ているため、同じ製法であれば変更株について新たに評価する必要はない。</p>
2.1.1 試験デザイン	<p>完全には GLP 適合で実施できない状況とはどのような事例が想定されるのか。</p>	<p>各種ワクチンの特殊性により検討されるべきであり、全てのワクチンに共通する例示は困難であるが、例えば以下のような場合が考えられる。</p> <p>1) 生ワクチンの試験では他の試験に悪影響を及ぼさないようにするためにバイオハザードを考慮した特殊な動物飼育施設等が必要となるケースが想定され、このような特殊な施設の GLP 適合が困難な場合。</p> <p>2) 被験物質の特性・安定性の分析に特殊な手法、感染性因子あるいは特殊な施設を使用するなど GLP 適合が困難な場合。</p>
	<p>反復投与毒性試験で実施する血液学的検査あるいは血液生化学的検査において、特に考慮すべき項目はあるか。</p>	<p>基本的には通常実施されている項目でよいが、血液凝固系パラメータや血清免疫グロブリンクラスなどを評価することも有用かもしれない。また、検査のタイミングを必要に応じて検討することも有用である。</p>
2.1.2 動物種/モデルの選択	<p>ワクチンの生物学的作用に感受性がある動物種の例として、ワクチン抗原に対する免疫反応を有することが上げられているが、安全性試験の中で抗体産生の確認などにより、免疫反応の有無ほどのように確認すればよいのかを確認する必要はないか。</p>	<p>動物を用いて薬効等を検討する段階で、抗体産生などが確認されるはずであり、この段階で生物学的作用の感受性に関する情報が得られる。</p>

	<p>安全性試験の中で抗体産生を確認する必要はないか。(上項に合体させた)</p>	<p>動物を用いて薬効等を検討する段階で、抗体産生が確認されるはずであり、この段階で安全性試験に使用する動物種における抗体応答の有無に関する情報が得られる。</p>
	<p>感受性を有する動物種が複数種(げっ歯類、霊長類)ある場合にはどの動物種を選択すればよいのか。</p>	<p>感受性の程度、毒性試験動物としての利用のしやすさ(バックグラウンドデータの蓄積、検査のしやすさ)などより総合的に判断すればよい。</p>
	<p>感受性を有する動物種を見出せない場合の動物種選択はどのように考えればよいのか。</p>	<p>薬効評価の段階で動物の感受性に関する何らかの情報が取得できると思われる。もし、感受性を有する動物種がなかった場合には、その旨を明らかにしておく必要があるが、感受性を有する動物種がないとしても毒性試験を実施しなくてよいとする理由にはならない。なお、生ワクチンの場合、動物種特異性がある可能性が考えられるが、不活化ワクチンの場合、何らかの抗体応答があるのが一般的である。</p>
2.2.1 単回投与毒性試験	<p>反復投与毒性試験の初回投与後に単回投与毒性を評価する場合には、単回投与毒性と反復投与毒性の投与量が同一量になるが、投与量の設定についてどう考えればよいのか。</p>	<p>単回投与毒性試験では適切な安全域を確保できる用量を選択する必要があるが、例えば小動物などで反復投与毒性試験の用量に単回投与毒性を評価するに妥当な安全域があると判断される場合には、反復投与毒性試験の中で単回投与毒性が評価可能と考えられる。</p>
	<p>ワクチンで大量投与時の毒性を評価する必要はあるのか。</p>	<p>ワクチンも医薬品であること、抗原成分以外に添加物質も含有されていることより、基本的な毒性情報として単回投与毒性が必要と考えられる。なお、生ワクチンについては反復投与毒性試験では初回投与時に産生された抗体により2回目以降に投与されたワクチン抗原が中和される可能性も否定できず、このようなケースにおいては単回投与によって毒性を評価する方がより適しているかもしれない。</p>
2.2.2 反復投与毒性試験	<p>ワクチンのヒトでの投与間隔は長い(数週間～数ヶ月)。臨床投与方法を考慮して投与間隔を設定するとしているが、具体的にどのような投与間隔にするとよいのか。</p>	<p>製剤毎に設定されるものであり、共通の尺度を設けるのは困難であるが、投与後の抗体産生の推移が1つの目安となるかもしれない。</p>
	<p>生ワクチンの場合、ワクチン投与により産生された抗体により2回目以降に投与された被験物質(生ワクチン)が中和されてしまう可能性があるが、生ワクチンでは反復投与毒性試験を実施する意義はあるのか。</p>	<p>生ワクチンにおける反復投与毒性試験の必要性については、抗原以外の成分に対する毒性評価の観点、ヒトでの投与回数などより総合的に判断する必要がある。</p>

	遅発性の副作用とはどのようなものを指すのか。	既存のワクチンでは急性散在性脳脊髄炎（接種から2週以内）、急性血小板減少性紫斑病（接種から3週ごろ）などが報告されている。
2.2.3 生殖発生毒性試験	ワクチンの生殖発生毒性の評価では「胚・胎児発生に関する評価」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価」が重視されているが、その理由はなにか。	ワクチン投与による生殖領域への主な懸念は、ワクチン投与により生じた母体抗体の胎児への受動伝達、あるいは免疫反応により生じたサイトカインによる発育中の胚/胎児/新生児に対する潜在的な有害作用である。このため、妊娠可能な女性あるいは妊婦に接種されるワクチンについては「胚・胎児発生に関する評価」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価」が重要である。
	「胚・胎児発生に関する試験」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」について「安全性を担保するための科学的に妥当な根拠」について例示して欲しい。 （この項目は削除）	
	発生毒性試験の投与間隔・期間はどのように設定すればよいのか。	「胚・胎児発生に関する試験」及び「出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」のいずれにおいても、臨床の投与計画を考慮して間歇投与を基本とする。いずれの試験でも投与期間は通常の生殖発生毒性試験と同様に考えればよいが、投与期間が器官形成期に限定されている「胚・胎児発生に関する試験」では、器官形成期における暴露量及び抗体産生の推移などを考慮して設定する。
	投与期間が短期間のものについては生殖発生毒性試験は不要ではないか。	生殖発生毒性試験の必要性については投与期間、頻度ではなく、製剤が接種される対象者及び製剤の特性により決定されるべきである。
2.2.4 遺伝毒性試験	通常ワクチンについては遺伝毒性試験を必要としないとする理由は何か。	従来型のワクチンは天然に存在する蛋白質であること、またワクチン抗原のような分子量の大きい物質が細胞のDNAに直接作用するとは考え難いため。
2.2.5 がん原性試験	回数が限定されるものの、長期間に渡り投与されるワクチン/アジュバント/添加剤については、がん原性試験が必要か。	毎年接種されているワクチン（インフルエンザや日本脳炎など）であっても、基本的な臨床適用回数は基礎免疫を付与するために接種される回数である。この接種回数を基準に判断すればよい。 なお、長期に使用される可能性のある非感染症治療用ワクチンについては製剤毎に判断されるべきであり、ICH S6 ガイドラインも参考になるかもしれない。

2) 抗がん剤の非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究 関係資料

【資料4】抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン（最終）

【資料5】 Guideline on the Non-Clinical Safety Evaluation of Anticancer Drugs (Draft, 6th Edition)

【資料6】抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン（案）に対するQ&A

抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン（最終）

平成 19 年 1 月 17 日

1. 緒言

1.1 背景

医薬品の製造又は輸入の承認申請に必要なとされる非臨床安全性試験の試験法については、平成元年 9 月 11 日付薬審 1 第 24 号「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」（以下、「毒性試験法ガイドライン」という）をはじめとする種々の試験法ガイドラインが示され、実施時期については、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）により示されている。抗悪性腫瘍薬は、細胞に直接あるいは間接に作用し主として細胞死を薬効とするいわゆる細胞毒性を有するものや悪性腫瘍の増殖に必要な新生血管に対する細胞増殖の情報伝達などに関与する分子に選択的に作用し阻害するもの、あるいは腫瘍特異抗体として分子設計され選択性に富んだものなど多様な作用の薬剤が開発されている。これらは従来の非臨床安全性試験では臨床用量以上に十分な高用量曝露が不可能な場合や、標的分子の種特異性などにより動物で反応せず試験の目的が達成出来ないことがあること、更に、対象疾患の重篤性や治療量と副作用発現量が近似な場合もあるなどの薬剤の特殊性並びに有効な薬剤を患者に早期に供給する社会的責任性などから、非臨床での安全性試験は、試験内容、実施時期などがケース・バイ・ケースで判断され実施されているのが実情である。しかし、それらは、基準となる考え方がない上に、第 I 相臨床試験から患者に投与されることなどの特殊性もあり、申請者側の考え方の差異により試験項目や試験内容が不適切であったり、実施時期が適切でなかったりと、必ずしも適正に実施されているとは言い難い。そこで今回は、より適正な安全性評価が適切な時期に実施されることを目的に、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験に関する基本的な考え方の指針として「抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン」（以下、「本ガイドライン」という）を定めた。なお、細胞毒性型抗悪性腫瘍薬に関しては、平成 16 年 8 月 9 日付事務連絡「抗がん剤の臨床試験実施及び承認申請のために実施される毒性試験に関する Q&A について」が出されている。

1.2 目的

本ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の本邦における第 I 相臨床試験開始時及び承認申請時までに必要と考えられる非臨床安全性試験について基本的な考え方を示すことで、患者へのリスクを最小限に留め、併せて抗悪性腫瘍薬の開発を促進することを目的とする。

しかし、本来、すべての抗悪性腫瘍薬について一律の考え方を定めることは困難である。また、薬剤の開発ステージが進み多くの知見が得られることで新たな試験を実施する必要が生じることもある。したがって、得られた結果が臨床上の安全性評価に資することがで

きるものである限り、必ずしもここに示した考え方を固守するよう求めるものではない。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、悪性腫瘍病変の増悪や転移の抑制、延命や症状緩和など何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者に示すことを目的として開発される抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に適用される。なお、バイオテクノロジー応用医薬品のような抗悪性腫瘍薬に関しては、薬剤の特性上と生物学的反応性が特異な場合もあることから、平成 12 年 2 月 22 日付医薬審第 326 号「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」も十分に考慮し、適切な試験により安全性を評価する必要がある。

2 非臨床安全性試験の基本的考え方

2.1 一般原則

非臨床における安全性評価の主目的は、1) 初めてヒトに適用する際の安全な初回投与量の設定、2) 薬剤が有している毒性学的プロファイルの明確化、例えば標的器官・臓器の特定と安全域の推測や回復性など、3) 臨床で副作用モニタリングを実施する際の評価項目を選定することである。これらは通常、「毒性試験法ガイドライン」や「M3 ガイドライン」などに従い実施された安全性試験により導き出されるものであるが、抗悪性腫瘍薬の開発上の特殊性として、多くの場合、第 I 相臨床試験から悪性腫瘍患者を用いて実施されること、病態が進行性で致死性であること、治療量と副作用発現量が近似な場合があること、また、疾患の重篤性からより有効な新薬をより早期に患者に供給することが望まれていることなどから、抗悪性腫瘍薬の安全性試験の種類や実施時期については、他の医薬品とはパターンが異なることがある。本ガイドラインでは抗悪性腫瘍薬の開発における安全性試験の種類や実施時期についての基本的考え方を定めたものであるが、薬剤の作用機序や適用となる患者集団の多様性などにより一律の考え方を定めることが困難である。よって、本ガイドラインを固守するのではなく、これまでに通知された「毒性試験法ガイドライン」、平成 11 年 11 月 1 日付医薬審第 1604 号「遺伝毒性試験ガイドライン」、平成 11 年 11 月 1 日付医薬審第 1607 号「がん原性試験ガイドライン」、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」、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」や「M3 ガイドライン」を基本におきながら、開発される各々の抗悪性腫瘍薬が使用される特殊な状況を踏まえ、科学的な観点から必要な安全性試験の種類、実施時期を個々に決定し、適切に非臨床における安全性を評価しなければならない。

なお、トキシコキネティクスに関しては、本ガイドラインでは言及していないが、平成 8 年 7 月 2 日付薬審第 443 号「トキシコキネティクス（毒性試験における全身曝露の評価）に関するガイダンス」に準拠する。

2.2 悪性腫瘍患者を対象とする第 I 相臨床試験開始までに必要な非臨床安全性試験

2.2.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、原則として 2 種の哺乳動物を用いて実施する（注 1, 2）。少なくとも 1 種の動物では、雌雄を用いて試験を実施し、概略の致死量についても検討する。投与経路は、原則として臨床適用経路とする。ただし、臨床適用経路で十分な曝露量が得られない場合は、より高用量曝露が得られる投与経路を選択する方法もある。

2.2.2 反復投与毒性試験

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、薬剤の薬理学的特徴や、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。

投与期間は、必ずしも「M3 ガイドライン」に準拠する必要はない。第 I 相臨床試験の主目的は、最大耐量（Maximum Tolerated Dose ; MTD）と用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity ; DLT）を求めることであることから、非臨床での反復投与毒性試験で繰り返し投与による毒性所見の進展の有無、DLT とそのマーカーが明らかであれば、より短期の投与期間あるいはサイクル数で実施された毒性試験成績をもって臨床試験の開始が可能である。また、臨床試験では患者の効果次第で継続して投与期間の延長あるいはサイクル数の増加をさせる可能性があるが、その場合、M3 ガイドラインに準拠するための新たな毒性試験を実施する必要はない。

反復投与毒性試験は、げっ歯類及び非げっ歯類の 2 種で、ともに雌雄を用いて実施する。無毒性量（No observed adverse effect level ; NOAEL）を求めることは必須ではないが、副作用マーカーや DLT が求められるように用量設定を行うことが望ましい。また蓄積性及び遅延毒性も考慮する必要がある。

2.2.3 遺伝毒性試験

原則として遺伝毒性試験の実施は必須でない。

2.2.4 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、原則として必須でない。ただし、第 I 相臨床試験では、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する必要がある。反復投与毒性試験において雄性生殖器への影響が示唆された場合には、男性患者に避妊を徹底させなければならない。また、生殖発生毒性試験を実施しなくても、避妊を徹底させることにより妊娠する可能性がある女性患者の臨床試験への組み入れも可能である（注 3）。

2.2.5 局所刺激性試験

臨床投与経路が非経口である場合、局所刺激性試験の実施を考慮する必要がある。ただし、単回あるいは反復投与毒性試験での投与部位の病理学的検査などによる詳細な検討により代替可能な場合もある。

2.2.6 安全性薬理試験

「安全性薬理試験ガイドライン」に準拠する。

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

「M3 ガイドライン」に準拠する。

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

げっ歯類及び非げっ歯類の 2 種で、ともに雌雄を用いて実施する。ただし、ヒトでの適用が片性に限定される抗悪性腫瘍薬で、2 種の動物による短期間の反復投与毒性試験で明確な性差が認められず、かつ薬物動態学的にも性差が示唆されない場合、長期の反復投与毒性試験は臨床で対象となる性のみで実施可能である。投与方法（連日投与あるいは間欠投与、間欠投与する場合には投与間隔）は、薬剤の薬理作用、薬物動態学的特性、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。投与期間に関しては、げっ歯類で最長 6 ヶ月間、非げっ歯類では最長 9 ヶ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。いずれかの試験で回復性が検討できるように試験を構成する。

2.4.2 遺伝毒性試験

原則として遺伝毒性試験が必要である。ただし、作用機序などから遺伝毒性を有することが明らかである場合は、遺伝毒性試験の標準的な組合せの一部を省略することが可能である。

2.4.3 がん原性試験

原則としてがん原性試験は必須でない。詳細は「がん原性試験ガイドライン」を参照のこと。

2.4.4 生殖発生毒性試験

原則として生殖発生毒性試験が必要である。ただし、その作用機序などから胚致死作用や催奇形作用が明らかであり、かつ妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性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、承認申請時に生殖発生毒性試験を必要としない場合もある。

生殖発生毒性，特に催奇形性を検討する場合において，母体への毒性や胚致死作用が強いなどの薬剤の特性により「毒性試験法ガイドライン」と異なる投与期間や投与間隔を考慮しなければならない場合もある．その場合には，その根拠について科学的な説明が必要である．

2.4.5 免疫毒性試験

「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」に準拠する．

2.4.6 安全性薬理試験

原則として安全性薬理試験が必要である．詳細は「安全性薬理試験ガイドライン」を参照のこと．

注釈

注1：第I相臨床試験での初回投与量の設定に際して，げっ歯類で設定可能であることの科学的根拠があれば，必ずしも非げっ歯類を用いた試験を実施する必要はない．

注2：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」において，第I相臨床試験での初回投与量は，原則として mg/m^2 で表示されたマウスの10%致死量 (LD_{10} 値) の $1/10$ 量とし，この量が他の動物種で毒性が認められた場合は，最も感受性の高い動物種を基準とし，最小で不可逆性の作用を示さない用量より低い用量を初回投与量とすると規定されている．このことから，本邦において初めてヒトに投与する場合は，マウス LD_{10} 等の初回投与量の設定根拠となる妥当な毒性量が得られるような試験を組み立てる必要がある．しかし，既に海外において信頼できる第I相臨床試験成績やヒトでの投与実績がある場合は，非臨床安全性試験の結果のみに第I相臨床試験での初回投与量の設定根拠を求める必要はない．

注3：男性患者及び妊娠する可能性がある女性患者については，投与期間終了後も適切と考えられる期間避妊を徹底させることが望ましい．

Guideline on the Non-Clinical Safety Evaluation of Anticancer Drugs (Draft, 6th Edition)

1. Introduction

1.1 Background

For the test methods of non-clinical safety studies required for applications for approval to manufacture (import) drugs, various guidelines for test methods including “Guidelines for Toxicity Studies of Drugs” (Notification No. 24 of the First Evaluation and Registration Division, PAB dated September 11, 1989) (hereinafter referred to as “Guidelines for Toxicity Studies”) have been published, and for the timing of non-clinical studies, “Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals” (Notification No. 1019 of the Evaluation and Licensing Division of PMSB dated November 13, 1998) (hereinafter referred to as “M3 Guideline”) specifies the timing. A wide variety of anticancer drugs have been developed, including those that directly or indirectly act on the cells causing cell death, primarily having what is called cytotoxicity, those that selectively block molecules involved in the signaling for cell growth in the new blood vessels required for proliferation of malignancy, and those that are highly selective because of their molecular-design as tumor-specific antibodies. Since the existing non-clinical safety studies may not adequately examine high dose exposure over the clinical dosage, or because of animal species specificity to the target molecules, some animal species do not respond to achieve the goal of the studies, and furthermore, the severity of indicated disease, therapeutic dosage, and observed adverse reaction dose level may be close to each other, and for the social responsibility for providing patients with such special and effective agents sooner, non-clinical safety studies are currently assessed for the study content and timing and conducted on a case-by-case basis. However, because there is no basic concept, and because of these agents’ clinical particularity that they are administered to patients from Phase I clinical trials, the study items and study contents are inappropriate due to the varied concept of applicants, or the timing of study conduct may be inappropriate, and thus studies are not always conducted correctly. Then, aiming at more appropriate safety evaluation being conducted at appropriate time, as a guide for basic concept of non-clinical safety studies on anticancer drugs, “the guideline on non-clinical safety evaluation of anticancer drugs” (hereinafter referred to as “this guideline”) was established. With respect to cytotoxic anticancer drugs, Office Communication dated August 9, 2004 “Q&A for toxicity studies conducted for clinical trails and approval applications for anticancer agents” was also published.

1.2 Objectives

The objective of this guideline is to minimize the risk of patients and to promote the development of anticancer drugs by presenting the basic concept of non-clinical safety studies required prior to the initiation of Phase I clinical trials and approval applications for anticancer drugs in Japan.

However, it is basically difficult to specify a uniformed concept for all anticancer drugs. In addition, as the developmental stage of drugs advances, resulting in a great number of findings, conduct of new additional studies may be required. Therefore, so long as the results are beneficial to the clinical safety evaluation, the concept presented here is not always to be observed.

1.3 Scope of the guideline

This guideline should be applied to non-clinical safety evaluation of anticancer drugs developed for the purpose of inhibition of aggravation of and metastases from malignant tumor lesions, or for the purpose of providing cancer patients with clinical benefits such as prolonged life and symptom relief. However, since anticancer drugs such as biotechnology-derived pharmaceuticals may have biological reactivity specific to the nature of the products, taking “Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals” (Notification No.326 of the Evaluation and Licensing Division, PMSB dated February 22, 2000) fully into consideration, appropriate studies are required for the safety evaluation.

2. Basic concept of non-clinical safety studies

2.1 General principles

The objectives of non-clinical safety evaluation are 1) establishment of a safe initial dose level for the first human exposure, 2) clarification of the toxicological profile of a drug, e.g., identification of the target organ, estimation of the safety margin, and reversibility and 3) finding out the evaluation items for a clinical adverse reaction monitoring. These should be resulted from the safety studies conducted in accordance with the “Guidelines for Toxicity Studies” and “M3 Guideline”. However, because of the particularity of development of anticancer drugs, most often the Phase I clinical studies involve cancer patients, because the disease condition is progressive and fatal, because the treatment dose levels often are close to the adverse effect dose levels, and because of the severity of disease, more effective new drugs are desired to be supplied to the patients sooner, the type and timing of safety studies of anticancer drugs may

have a different pattern from those for other pharmaceuticals. This guideline specifies the basic concept of the type and timing of safety studies in relation to the development of anticancer drugs, but it is difficult to specify the uniform concept because of varied action mechanism of drugs and a wide variety of indicated patient populations. Therefore, instead of adhering to this guideline, based on the previously notified “Guidelines for Toxicity Studies”, “Guidance on Genotoxicity Tests of Pharmaceuticals” (Notification No.1604 of the Evaluation and Licensing Division, PMSB dated November 1, 1999), “Guidance on Carcinogenicity Tests of Pharmaceuticals” (Notification No. 1607 of the Evaluation and Licensing Division, PMSB dated November 1, 1999), “Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals” (Notification No.902 of the Evaluation and Licensing Division, PMSB dated June 21, 2001), “Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals” (Notification No.04180001 of the Evaluation and Licensing Division, PFSB dated April 18, 2006) and “M3 Guideline”, and at the same time in light of the particular situations in which each anticancer drug developed to be used, individually deciding the type and timing of safety studies from the scientific standpoint, the non-clinical safety should be appropriately evaluated.

Although this guideline does not mention, toxicokinetics should be in compliance with “Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies” (Notification No.443 of the Pharmaceuticals and Cosmetics Division, PAB dated July 2, 1996).

2.2 Non-clinical safety studies involving cancer patients, required prior to the initiation of Phase I clinical trials

2.2.1 Single dose toxicity studies

Single dose toxicity studies should be conducted in two mammalian species as a rule (Note 1 and 2). In at least one animal species, female and male animals should be studied, and approximate lethal dose should also be examined. The route of administration should be the clinical route of administration in humans as a rule. However, if the clinical route of administration in humans cannot deliver adequate exposure, the route of administration that can give a higher exposure level may be chosen. An approximate lethal dose should be determined, and the target organs, severity, and reversibility should also be examined.

2.2.2 Repeated dose toxicity studies

The method of administration (repeated administration or intermittent administration,

intervals for intermittent administration) for the repeated dose toxicity studies should be chosen from the standpoints of the pharmacological action mechanism and the pharmacokinetics of the drug, taking the reversibility of toxic findings and administration in clinical trials into consideration.

The duration of administration should not always be in compliance with “M3 Guideline”. Since the primary objective of Phase I clinical trials is to determine a maximum tolerated dose (MTD) and dose limiting toxicity (DLT), if non-clinical repeated dose toxicity studies clearly demonstrated the presence or absence of toxicity by repeated dose administration, DLT and its marker, based on the results of toxicity studies conducted with shorter duration or a smaller number of cycle of administration, a clinical trial could be initiated. In the clinical trials, the duration or number of cycles of administration may be continuously increased according to the patient’s response, and in this case, a new toxicity study would be unnecessary.

Repeated dose toxicity studies should be conducted in females and males of two animal species, a rodent and non-rodent. Determination of no observed adverse effect level (NOAEL) is not essential, but it is desirable to set the dose level, so that an adverse reaction marker and DLT could be determined. The accumulation and delayed toxicity should also be considered.

2.2.3 Genotoxicity studies

As a rule, genotoxicity studies are not mandatory.

2.2.4 Reproduction toxicity studies

As a rule, reproduction toxicity studies are not mandatory. However, the exclusion criteria should include pregnant women, nursing mothers, and women who are possibly pregnant. If the repeated dose toxicity studies suggested the effect on male reproductive organs, male patients should be instructed to practice strict contraception. Even when reproduction toxicity studies are not conducted, women of childbearing potential may be included in a clinical trial if strict contraception is observed (Note 3).

2.2.5 Local tolerance studies

When the clinical route of administration is parenteral, a conduct of local tolerance studies should be considered. However, a detailed examination such as a histopathological examination on the administration site in single dose or repeated dose toxicity studies can substitute local tolerance studies.

2.2.6 Safety pharmacology studies

Comply with the “Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals”.

2.3 Non-clinical safety studies required prior to the initiation of Phase I clinical trials conducted in healthy adults

Comply with the “M3 Guideline”.

2.4 Non-clinical safety studies required prior to the approval application

2.4.1 Repeated dose toxicity studies

Repeated dose toxicity studies should be conducted in males and females of two animal species, rodent and non-rodent. However, when an anticancer agent applicable to only male or female patients demonstrated no apparent sex difference in short-term repeated dose toxicity studies conducted in two animal species, and the pharmacokinetics suggested no sex difference, long-term repeated dose toxicity studies may be conducted in the sex that is subject to treatment in clinical practice. The administration (daily administration or intermittent administration, intervals for intermittent administration) for the repeated dose toxicity studies should be chosen, taking the pharmacological, pharmacokinetic characteristics of the drug, the reversibility of toxic findings, and administration in clinical trials into consideration. The duration of administration should be a maximum of 6 months in rodents and a maximum of 9 months in non-rodents as a rule, but considering the toxicological characteristics of the anticancer drug and duration of treatment in clinical practice, setting a more appropriate duration may be desirable. The studies should be designed so as to either one of the studies can examine the reversibility.

2.4.2 Genotoxicity studies

As a rule, genotoxicity studies should be required. However, when genotoxicity is predicted from the action mechanism and so on, the standard battery of genotoxicity studies may be partially omitted.

2.4.3 Carcinogenicity studies

Normally, carcinogenicity studies are not required. See “Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals” for details (Note 4).

2.4.4 Reproduction toxicity studies

As a rule, reproduction toxicity studies are required. However, if the action

mechanism has been suggested to have an embryonic lethality or teratogenicity, pregnant women, nursing mothers, and women of childbearing potential are contraindicated, and female patients of childbearing potential and male patients are instructed to practice strict contraception, the reproduction toxicity studies may not be required for an approval application.

When the reproductive and developmental toxicity, especially teratogenicity is to be examined, because of the nature of the drug such as potent maternal toxicity or embryonic lethality, the duration of administration or intervals varied from those specified in “Guidelines for Toxicity Studies” must be considered. In this case, the rationale for it requires scientific explanations.

2.4.5 Immunotoxicity studies

Comply with the “Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals”.

2.4.6 Safety pharmacological studies

As a rule, safety pharmacological studies are required. See “Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals” for details.

Notes

Note 1:

In setting the initial dose for the Phase I clinical trials, if there is a scientific rationale for administration to rodents, a study in non-rodents is not always required.

Note 2:

“Guidelines for Clinical Evaluation Methods of Antimalignant Tumor Drugs” (Notification No. 1101001 of the Evaluation and Licensing Division, PFSB dated November 1, 2005) specifies that the initial dose of Phase I clinical trials should be 1/10 of the 10% lethal dose (LD₁₀) in mice presented by mg/m² as a rule, and if this dose demonstrated toxicity in other animal species, based on the animal species showing maximum sensitivity, the initial dose should be lower than a minimum dose showing no irreversibility. From these above, when a drug is to be administered to humans for the first time in Japan, studies should be designed so as to establish a toxic dose such as LD₁₀ in mice, which is to be a rationale for deciding the initial dose. However, when reliable foreign Phase I clinical trial results or treatment results in humans are available, the initial dose for Phase I clinical trials can be chosen from those other than the results of non-clinical safety studies.

Note 3:

Male patients and female patients of childbearing potential should be instructed to practice contraception for an appropriate period after the end of treatment period.

「抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン（案）」に対する Q&A

1 緒言

1.1 背景

Q1： 平成 16 年 8 月 9 日付事務連絡「抗がん剤の臨床試験実施及び承認申請のために実施される毒性試験に関する Q&A について」（以下、「抗がん剤 Q&A」という）と「抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン（案）」（以下、「本ガイドライン（案）」という）の違いは何か？

A1： 「本ガイドライン（案）」の対象となる抗悪性腫瘍薬は、「1.3 適用範囲」の項にも記載されているように、悪性腫瘍病変の増悪や転移の抑制、延命や症状緩和など何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者に示すことが期待される薬剤であり、いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」と悪性腫瘍やその増殖に必要な血管新生に対する細胞増殖の情報伝達などに関与する分子に選択的に作用する薬剤（以下、「分子標的薬」という）やバイオテクノロジー応用医薬品（以下、「バイオ医薬品」という）などのいわゆる「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」の区別はしていない。つまり、「本ガイドライン（案）」は、包括的に抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験について基本的な考え方を示したものである。一方、「抗がん剤 Q&A」は、DNA や遺伝子に直接あるいは間接に作用し、主として細胞死を薬効とするいわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」を対象として、より具体的な疑問点、問題点などについて解説されている。したがって、「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」の開発に際して非臨床安全性試験のより具体的事項に関しては、「抗がん剤 Q&A」を参考にして差し支えない。

<解説>

平成 16 年 8 月 9 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課より「抗がん剤 Q&A」が事務連絡として示され、いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」の開発及び承認申請資料作成等で参考にされている。しかし、現在では、DNA や遺伝子に直接あるいは間接に作用し主として細胞死を薬効とするいわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」以外に、分子標的薬あるいは腫瘍特異抗体として分子設計された薬剤など新規薬理作用を有する多数の抗悪性腫瘍薬が開発されている。また、今後さらに新規の薬理作用を有する抗悪性腫瘍薬が開発されることも予測されることから、包括的に抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験について基本的な考え方を示したガイドラインの制定が望まれている。そこで今回、いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」と「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」の区別をせず、悪性腫瘍病変の増悪や転移の抑制、延命や症状緩和など何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者に示すことが期待される抗悪性腫瘍薬全般の開発及び承認申請資料作成等の参考となるように「本ガイドライン（案）」を定めた。

1.3 適用範囲

Q2： 「本ガイドライン（案）」が適用される抗悪性腫瘍薬の範囲は？

A2： 「本ガイドライン（案）」は、悪性腫瘍病変の増悪や転移の抑制、延命や症状緩和など何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者に示すことが期待されることを目的として開発される医薬品に適用される。

<解説>

「本ガイドライン（案）」は、悪性腫瘍病変の増悪や転移の抑制、延命や症状緩和など何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者に示すことが期待される抗悪性腫瘍薬の開発に適用されるが、既存の抗悪性腫瘍薬の効果を増強させるような修飾療法あるいは抗悪性腫瘍薬の副作用軽減を意図して開発されるような薬剤や悪性腫瘍予防薬の開発には適用されない。

また、抗悪性腫瘍薬として開発されるバイオ医薬品についても、「本ガイドライン（案）」が適用されるが、バイオ医薬品は、薬剤の特性上、生物学的反応性が特異な場合もあることから、平成12年2月22日付医薬審第326号「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について」（以下、「S6ガイドライン」という）も十分に考慮し、適切な試験により安全性を評価する必要がある。

なお、最初から腫瘍摘出後の補助療法や緩解維持療法を目指して開発される薬剤や既に抗悪性腫瘍薬として承認され、補助療法薬として適用拡大する場合には、臨床試験の対象被験者は腫瘍が摘出され延命及び症状の緩和が得られた患者であることより、必要とされる非臨床安全性試験の考え方が、「本ガイドライン（案）」を全て適用することが可能とは限らない。このような場合には、新たにがん原性試験の実施などを考慮する必要がある。