

Q3： 遺伝子医薬品（アンチセンス，リボザイム等）に分類される抗悪性腫瘍薬は「本ガイドライン（案）」の適用範囲に含まれるのか？

A3： 基本的には抗悪性腫瘍薬として「本ガイドライン（案）」の適用範囲に含まれるが，遺伝子医薬品は，いわゆる低分子化合物とは生物学的反応性が大きく異なることが考えられるため，より適切な試験デザイン及び試験の組み合わせにより安全性を評価する必要がある。

<解説>

遺伝子医薬品として開発された抗悪性腫瘍薬に関しては，バイオ医薬品の場合と同様にいわゆる低分子化合物とは生物学的反応性が大きく異なる場合があることから，画一的な試験ではヒトでの安全性を保障するための有益な情報が得られない可能性が高い。したがって，遺伝子医薬品として開発された抗悪性腫瘍薬の場合，バイオ医薬品の場合と同様に，たとえばモデル動物を使用した薬効薬理試験に安全性評価を組み込む等，ヒトへの外挿性を十分考慮した適切な試験により安全性を評価する必要がある。

Q4： がん細胞特異的な表面抗原に対する抗体に抗悪性腫瘍薬を結合させた抗体薬剤複合体の開発においては、どのような毒性試験が必要か？

A4： 複合体としての生体内における物理化学的性質（結合の安定性など）を考慮し、必要に応じて結合させる抗悪性腫瘍薬、表面抗原に対する抗体及びその複合体それぞれについて、毒性試験実施の科学的妥当性を明確にしておく必要がある。結合させる抗悪性腫瘍薬が既承認の場合は、薬剤そのものの毒性試験は省略できる場合がある。

<解説>

抗悪性腫瘍薬が物理化学的特性として極めて安定である場合、複合体のみの安全性を考慮すればよいこともある。一方、薬剤を抗体に結合させたことにより、正常組織において特異的な毒性が発現することや、通常非臨床試験において使用される動物では抗原が発現していないために適切に毒性を把握できないなどの問題が想定される。したがって、複合体あるいは抗体については「S6 ガイドライン」に準じた対応が必要となる。なお、それぞれの試験実施の必要性あるいは不必要性については、その理由について十分考慮する必要がある。

2 非臨床安全性試験の基本的な考え方

Q5： 併用療法を前提として抗悪性腫瘍薬の開発を行う場合、併用投与による非臨床安全性試験は必要か？

A5： 併用投与による非臨床安全性試験は、必ずしも必要ではないが、薬理作用および薬物動態学的な特性についての可能性などについて検討し、併用時の安全性（新たな毒性および既知の毒性に対する修飾の可能性）については十分に考察しておくことが必要である。また、相互作用に関する検討を行った結果によっては、併用投与による非臨床安全性試験の実施も検討すること。

<解説>

「抗がん剤 Q&A」に示されている「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」との併用療法を前提とした併用投与毒性試験の実施に関する基本的な考え方と同様である。

実際の臨床現場における抗悪性腫瘍薬の使用では単剤投与より併用投与される場合が多い。また、最近の抗悪性腫瘍剤には、その作用機序より単剤での効果より、初めから併用投与を前提に開発される場合もある。

「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」あるいは「非細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」のいずれの組み合わせによらず、併用される各薬剤の毒性学的標的器官、毒性の程度、薬効作用機序及び薬物動態に関する情報から、併用により新たな毒性が発現する可能性や毒性が著しく増強されるような相互作用があると考えられる理由がなければ、非臨床安全性試験の実施は必須ではない。なお、併用により代謝や排泄に相互作用がある場合や、共通の細胞や機能を標的とするような場合など、相乗的な影響が予想される場合は、併用投与による非臨床安全性試験の実施が要求される。

Q6： 抗悪性腫瘍薬の臨床試験では、どのような毒性量を根拠として初回投与量を設定すればよいか？

A6： 臨床試験での初回投与量の設定根拠に用いる毒性量は、薬剤の特性、対象とする癌種、標準治療法の有無などで決まるが、被験者への安全性を考慮し、ケース・バイ・ケースで判断する。

<解説>

初回投与量の設定根拠として三極でいくつかの考え方が示されているが、抗悪性腫瘍薬の作用機序や効果は様々であり、副作用の発現内容や程度も千差万別である。よって、何を指標として設定した毒性量を用いて、初回投与量を設定するかは、薬剤の特性、臨床試験計画並びに被験者への安全性を考慮し、ケース・バイ・ケースで判断すべきである。最も重要なことは、非臨床安全性試験成績や類薬などの情報から、被験者に重大な副作用や死亡が発生しない用量を予測することである。

単回投与毒性試験から得られる毒性量が適切な指標となる場合もあるが、抗悪性腫瘍薬の作用機序の多様化に伴って、毒性の低い薬剤では、10%致死量（10% Lethal Dose ; LD₁₀）、10%の供試動物に重篤な毒性を示す用量（Severe Toxic Dose of 10% animals ; STD₁₀）などを算出することが困難な場合もある。また、第I相臨床試験で反復投与が計画されるような薬剤では、反復投与毒性試験における最大耐量（Maximum Tolerated Dose ; MTD）を、初回投与量設定の根拠とする場合もある。一方で、ホルモンや生理活性を有する生体関連物質、たとえば性ホルモンなどでは、生殖関連器官における薬理作用の延長上の変化は極低用量から認められるが、致死量やMTDは求められないケースもある。このように毒性と判定するのが困難な場合、あるいは、認められたとしてもほとんどが薬理作用に基づく既知の反応であることなどの理由から、ヒトでの副作用を予測することが困難なケースでは、無毒性量（No Observed Adverse Effect Level ; NOAEL）を根拠として初回投与量を設定するのが適切な場合も考えられる。

なお、健康成人を対象とした第I相臨床試験を実施する場合は、NOAELを根拠として初回投与量を設定することが適切であろう。

参考

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成17年11月1日）

初回投与量は原則として、mg/m²で表示された MELD₁₀（mouse equivalent 10% lethal dose : マウスに対する10%致死量（LD₁₀値））の1/10である。ただし、この用量で試験された他の動物種に対し、毒性を示さないことが条件となる。もし、毒性を示した場合、最も感受性の高い動物種に対し、最小で可逆性の作用しか示さない、より低用量を初回投与量とする。また、海外において信頼できる第I相試験成績が既に報告されている場合にそれらを参考にして初回投与量を決定することも可能である。いずれにせよ、初回投与量は妥当な

科学的根拠に基づいて慎重に決定することが必要である。

Note for guidance on the pre-clinical evaluation of anticancer medical products (CPMP/SWP/997/96)

初回投与量：げっ歯類単回 MTD の 1/10 (げっ歯類が評価上問題ある場合、非げっ歯類 MTD)。

DeGeorge らの論文 (Cancer Chemother Pharmacol 41, 173-85, 1998)

初回投与量：げっ歯類 STD_{10} (severely toxic dose ; 重度の毒性 (または死亡) を 10% 生じさせる用量) の 1/10 あるいは非げっ歯類の HNSTD (highest non-severely toxic dose ; 重度で不可逆的な毒性を生じさせることのない最高用量) の 1/6 のうちどちらか低い方。

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

Q7： 副作用が強く、臨床での予定用法が単回投与した後、休薬期間を設けるサイクル投与が想定される抗悪性腫瘍薬の場合、単回投与毒性試験での毒性評価が重要だと考えられるが、検査項目等をどの様に考えたらよいか？

A7： 副作用が強いため初回投与後、休薬期間を設けてから再度投与するサイクル投与が想定される抗悪性腫瘍薬については、単回投与による毒性試験結果が、ヒトへの安全性の検討に重要で、臨床試験を実施する上で必要な情報を提供する場合がある。このような薬剤での単回投与毒性試験は、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）に記載された単回投与毒性試験法を固守するのではなく、第 I 相臨床試験を始めるにあたって必要な毒性学的所見は何かを個別に考え、それらを明確に出来るように適切な試験プロトコールを設定することが肝要である。

<解説>

副作用が強く単回投与後休薬期間設けるサイクル投与が臨床用法となることが想定される抗悪性腫瘍薬については、単回投与での毒性学的プロファイル、例えば標的器官、用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity ; DLT）、安全域、回復性などの検討が、ヒトへの安全性の検討に重要で、臨床試験で留意すべき点を把握するのに有用な場合がある。このような薬剤では、「毒性試験法ガイドライン」に記載された単回投与毒性試験では、臨床試験を始めるにあたって必要な毒性学的プロファイルが得られない場合がある。このような場合、薬剤の特性を考慮し、第 I 相臨床試験を始めるにあたって必要な毒性学的プロファイルは何かを個別に考え、「毒性試験法ガイドライン」を固守するのではなく適切に試験内容を構成する必要がある。例えば、標的器官や DLT、回復性を検討するため、剖検時期を通常の単回投与毒性試験のタイミングである投与後 14 日より早い時点、及びその変化の可逆性が検討可能と考えられる時点の 2 時点で構成することや、検査項目では、血液及び血液化学的検査の実施、肉眼的異常の認められない器官の病理組織学的検査の実施などを考慮する。検査項目については、「毒性試験法ガイドライン」の反復投与毒性試験に関する記載が参考になるが、尿検査、眼科学的検査やその他の機能検査などどの程度詳細な検討を行うかは薬剤の特性などにより個別に判断する必要がある。

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

ユ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ことが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されればよい。

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，薬剤を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，潜在性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律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，標準治療法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、その後に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