

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かん原性試験成績は必要か？

A21： 抗悪性腫瘍薬の場合，承認申請時にか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。