

3者の間には表1-3に記載したように多くの相違があるが、大きな違いは以下のようにまとめられた。

- 日本（本研究グループ）の立場：S9ガイドラインは抗悪性腫瘍薬に特異的な内容のみを記載したものを作成し、既存のガイドラインに準拠できる内容はそれらへの準拠を謳うに止める。また、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減・悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチンなどを対象としない。
- 米国（FDA）の立場：S9ガイドラインは、単独で成立するものとする。すなわち、既存のガイドラインに記載されている内容であっても、できるだけ採り入れる。また、悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチンなどは対象外とするものの、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減を目的とする薬剤は対象とする
- EUの立場：基本的には、前2者の中間で、やや日本寄りの立場である。ただし、現行のEUガイダンスは、10年前のもので、手直しが必要である。

2. S9 EWGへの参画：

ICHによるS9のトピック設定は、平成18年6月のICH横浜会議における非臨床ブレンストーミングの場での米国研究製薬工業協会（PhRMA）からの抗悪性腫瘍薬に関するガイドラインの国際調和を図るべしとの提案に端を発したものである。PhRMAは、平成18年10月のICHシカゴ会議においてconcept paperをSteering Committeeに提出し、修正の指示を受けた。平成19年5月のICHブリュッセル会議では、Steering Committeeがconcept paperおよびbusiness planを承認し、S9を正式にトピック化した。S9 EWGは、これを受けて、平成19年10月のICH横浜会議において正式に発足し、議論を開始した。

S9EWGは、PhRMAのDr. Daniel LapadulaをRapporteurとし、PhRMAより2名、FDAより2名（ICH横浜会議の際は1名不参加）、ドイツ医薬医療機器連邦研究所（BfArM）より1名、欧州製薬団体連合会（EFPIA）より2名、厚生労働省（MHLW）より3名（実際の所属に基づけば東京都健康安全研究センターより1名とPMDAより2名）、JPMAより3名（ICH横浜会議の際は別にオブザーバー1名）、Health Canadaより1名、欧州自由貿易連合（EFTA）より1名（ICH横浜会議の際

は不参加）、バイオテクノロジー工業機構（BIO）より1名（ICH横浜会議の際は不参加）の計16名（別に世界保健機関[WHO]からも参加予定であるが、現在人選中）で構成され、平成19年10月29日-11月1日のICH横浜会議に続き、同11月28日および平成20年1月7日にテレカンファレンスを行い、議論を進めている（平成20年1月31日現在）。

本研究グループは、前項の研究結果に基づき、S9 EWGの議論に参画しているが、それに先立ち、日本側の意思統一を行い、以下のポリシーを定めた。

- 主たる目的は、有用な抗悪性腫瘍薬をいかに早く患者に提供するかであり、そのために最低限必要な非臨床試験法を定めることである。
- あつかう抗悪性腫瘍薬の対象患者は、余命が短く、標準療法が適用済で、無効であった症例や、有効であっても再発した症例である。ただし、近年の抗悪性腫瘍薬は、必ずしも末期患者のみを対象として開発されているわけではないので、そのことも考慮する。
- 抗悪性腫瘍薬には、性格的に異なる広範囲の薬剤が含まれるので、それぞれの特徴を考慮する必要がある。
- S9ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の非臨床試験法に特異的な内容に絞り、他のガイドライン等を参照できる内容を含むべきでない。
- S9ガイドラインは、一般薬のそれと明確に差別化し、抗悪性腫瘍薬の一般薬と異なる特性故に排除できる試験、また、排除すべきでない試験を求めべきである。ただし、基本となるのは、一般的な非臨床試験法であることを念頭に置く必要がある。

S9 EWGにおけるこれまでの議論経過は、表4-7にまとめる。

表4 S9 EWGでの議論経過 1

基本方針

- 各極のガイドライン案・ガイダンスの概要を情報交換し、S9 として、米国ガイドライン案をたたき台として採用することとで合意した(もつとも詳細なため)。
- ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の開発を促進し、被験者が不必要なリスクを受けることを防ぐと共に、不必要な動物およびその他の資源の使用を避けることを目指す。
- ガイドラインは、悪性腫瘍患者の治療を目的として開発される低分子薬剤及びバイオテクノロジー応用薬剤(バイオ薬剤)の両者を対象とするが、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減・悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチン、細胞・遺伝子治療に係わるもの、放射性薬剤を対象としない。
- 健康被験者を用いる臨床試験については、ICH M3ガイドラインに従って非臨床試験を実施すれば実施を可能と判断する。

表6 S9 EWGでの議論経過 3

安全性をサポートするための非臨床試験

- 薬理試験としては、phase I開始前に、*in vivo*の抗腫瘍作用、作用機序、毒性、スケジュール依存性を調べるための予備的な試験を実施する。
- ADME試験としては、phase I開始前に、C_{max}やAUCを測定する予備的な試験を実施する。
- Phase I開始前には、適切な初回臨床用量を設定するための毒性試験を実施する。
- Phase I開始前には、生殖発生毒性試験を必要としない。
- 遺伝毒性試験は、抗悪性腫瘍薬の臨床試験をサポートするために通常必要としないが、承認申請までに実施する。ただし、バイオ薬剤については、遺伝毒性試験を必要としない。
- がん原性試験は、抗悪性腫瘍薬の臨床試験をサポートするために通常必要としない。

表5 S9 EWGでの議論経過 2

非臨床試験デザイン

- 投与経路は、原則として臨床投与経路に準じる。
- 投与量は、適切な動物種でMTDが推定できるように設定する。NOAEL/NOELの算出は、必須としない。
- 反復投与毒性試験の投与スケジュールは、原則として臨床使用時に予測される投与スケジュールを反映したものとす。
- 臨床使用時に連続投与される薬剤については、悪性腫瘍患者を用いるphase I開始前までに、28日間反復投与毒性試験を行うことを推奨する。
- 臨床使用時に間歇投与される薬剤については、次回の投与までに十分な回復性がみられれば、必ずしも28日間反復投与毒性試験の実施を必要としない。
- Phase I開始前には、少なくとも1試験で回復性を検討する必要があるが、毒性の弱い薬剤において必ずしも回復性を設ける必要がない。
- 回復期間終了時に重篤な毒性を観察した場合は、回復性検証のための追加試験あるいは観察を実施するが、必ずしも完全回復までの観察を必要としない。
- バイオ薬剤については、免疫原性及び組織反応性の検討を必要とする。

表7 S9 EWGでの議論経過 4

First-in-Human (FIH) の開始用量

- げっ歯類が適切な動物種である場合は、げっ歯類を用いた毒性試験に基づき、通常、STD₁₀の1/10として決定する。
- バイオ薬剤の場合は、最小薬効量での毒性などを考慮し、フレキシブルに決定する必要がある。
- 毒性の強い低分子抗悪性腫瘍薬の場合は、safe passage studyの結果により決定する予定であるが、safe passage study自体について、その妥当性を含めて今後の検討を要する(次項参照)。
- Safe passage studyについては、非げっ歯類の使用動物数削減に寄与することも考慮し、現段階で以下のように想定する。
 1. げっ歯類の毒性試験でSTD₁₀を算出し、
 2. げっ歯類のSTD₁₀の1/10の用量を非げっ歯類に投与して毒性が認められなければ非げっ歯類の試験は終了し、
 3. げっ歯類のSTD₁₀の1/10の用量で非げっ歯類に毒性が認められれば非げっ歯類で毒性試験(対照群+3~4用量)を実施する。

表8 PMDAの検索による抗悪性腫瘍薬に関する3ヶ月及びそれを越える投与期間における毒性試験で観察された毒性所見の差の有無

品目名	タイプ	動物種	1ヶ月間	3ヶ月間	6ヶ月間	9ヶ月間	12ヶ月間	毒性所見の差の有無
ラバチニブ	非細胞毒性	ラット		○	○			なし
		イヌ		○		○		なし
スニチニブ	非細胞毒性	ラット		○	○			なし
		サル		○		○		あり；心機能低下、糸球体メサンギウム増加（腎機能には変化なし）
イマチニブ	非細胞毒性	ラット		○	○			あり；腎盂上皮過形成、骨髄腔内骨形成
		サル		○		○		あり；精巣毒性
ソラフェニブ	非細胞毒性	ラット		○	○			あり；腎尿細管の壊死・再生変化（3カ月投与でUNが上昇しているが、片性のみの変化である）
		イヌ		○			○	あり；精巣毒性、副腎束状帯単細胞壊死
テモソロミド	細胞毒性	ラット		○	○			なし
		イヌ		○	○			なし
カベジタビン	細胞毒性	ラット	○		○			なし
		サル		○	○			なし
ハーセプチン	バイオ	マウス	○		○			なし
		サル		○	○			なし
ペバシズマブ	バイオ	サル		○	○			なし
レトロゾール	ホルモン	ラット		○			○	あり；骨折
		イヌ		○			○	あり；皮膚病変

S9 EWGにおける議論は、平成20年6月開催予定のICHポートランド会議におけるS9ガイドライン案骨子の策定、同11月開催予定のICHブリュッセル会議におけるstep 2達成を目標に、現在も進行中である。

3. S9 EWGでの議論に関連する諸問題の検討：

S9 EWGの議論の過程では、関連する諸問題が懸案事項として発生している。現時点におけるそれらの主なものは、以下の通りである。

- 長期反復投与毒性試験の最長期間について。
- 生殖毒性試験の開始時期について。
- 臨床試験開始時および承認申請時に必要な遺伝毒性試験について。
- バイオ製剤特有の問題点について。

本研究グループは、本年度、この中で喫緊の懸案事項である長期反復投与毒性試験の最長期間についてPMDA・JPMAの保有する過去の申請事例のデータを検討した。表8は、PMDAによる検討結果であるが、いくつかの薬剤において3ヶ月間試験と異なる毒性所見がそれより長い期間の試験で得られた。ただし、そのような結果が得られた薬剤は、いずれも、いわゆる「非細胞毒性型」に分類される比較的毒性が弱いタイプの抗悪性腫瘍薬であった。一方、JPMAによる検討結果は、表9にまとめた通りで、これによれば、3ヶ月試験と異なる毒性所見が6ヶ月試験で得られた例がなかった。

表9 JPMAの疫案による抗悪性腫瘍薬に関する3ヶ月及びそれを越える投与期間における毒性試験で観察された毒性所見の差の有無

薬剤区分	薬剤数	薬剤名/用法	動物	3ヶ月間試験	6ヶ月間または9ヶ月間試験	毒性所見の差の有無
低分子薬剤	2	カペシタビン ゼロニダ フルオロシチジン誘 導体 用法：1日2回21日間 連続投与投与、7日間 休薬。これを1クール とし繰り返す。	サル	13週間経口投与+4週間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.54, 108, 215, 162 NOAEL : 54 (所見) 軟便 RBC, WBC ↓ 脾小節萎縮、胸腺皮質リンパ球減少 (死亡例) 消化管：粘膜萎縮、リンパ系器官：萎縮性変化、造血系器官：造血細胞 低形成 (回復性) 全て回復	26週間経口投与 投与量 (mg/kg/day) : 0.18, 54, 144 NOAEL : 54 (所見) 軟便 RBC, WBC ↓ 脾臓リンパ球萎縮、胸腺萎縮 消化管：粘膜上皮萎縮、胸腺：萎縮、リンパ球減少、皮膚：乳腺な 球枯渇、骨髄：細胞充満性減少、胸骨：造血細胞・成骨細胞減少、皮膚・乳腺な ど：扁平上皮の低形成、皮膚：毛包萎縮、すい臓：膵腺細胞の脱顆粒	明確な差なし
	1	塩酸アムルピシ ン カルセツ アンスラサクリン系 抗生剤 用法：1日1回3日間静 脈内投与し、3~4週 間休薬。これを1ク ールとし繰り返す。	ラット	90日間静脈内投与+90日間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.0015, 0.05, 0.15, 0.5 NOAEL : 0.05 (所見) 体重増加抑制 RBC, WBC ↓ 胸腺、萎縮、脾臓：リンパ球減少、胸腺：皮質細胞核不同、ハーダー腺：脾上皮 細胞膨化・核不同、精巣：精細管萎縮、精巣上体：精子減少 (回復性) 雄性生殖器以外回復性あり	6ヶ月間静脈内投与+6ヶ月間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.002, 0.1, 0.5 NOAEL : 0.02 (所見) 体重増加抑制、精細管減少 T-Chol, TG ↑ 胸腺、萎縮、脾臓：皮質細胞核不同、精巣：精粗・精母細胞減少、精巣上体：精 子減少、ハーダー腺：脾上皮細胞膨化・核不同、下垂体：好塩基性細胞腫大、投 (回復性) 副腎：皮質細胞核不同、ハーダー腺：脾上皮細胞膨化・核不同、下垂 体：好塩基性細胞腫大、白血球・悪性リンパ球、皮膚：扁平上皮乳頭腫・基底細 胞癌など悪性腫瘍	・6ヶ月間試験で皮膚等に悪性 腫瘍発現：アンスラサクリン 系抗がん剤の薬理機序 (RNA, DNAポリメラーゼ阻害作用) か ら発がん性は予測可能 ・下垂体好塩基性細胞腫大： 精子形成細胞消失により血中 FSH増加することが報告されて おり、それに基づき2次の変化 →明確な差なし
	1	メシル酸イマチニブ グリベック 用法：1日1回	ラット	90日間静脈内投与+45日間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.02, 0.1, 0.5 NOAEL : 0.02 (雌), 0.1 (雄) (所見) 自発運動減少、滑血便、粘液便、脱毛、 精細管減少傾向 WBC (好中球、リンパ球被) ↓ 骨髄：低形成、胸腺：萎縮、胃：小窩上皮に組織球増加、精巣：精細管萎縮、多核 巨細胞出現、精巣上体：精子減少、卵巣：卵胞変性・発育不全、脱毛皮膚：毛囊 炎、表皮：肥厚、潰瘍、過角化 (回復性) 雄性生殖器以外回復性あり	6ヶ月間静脈内投与+6ヶ月間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.001, 0.07, 0.3 NOAEL : 0.01 (所見) 脱毛 RBC (好中球、Ht) ↓傾向 胃：小窩上皮に組織球増加、精巣：精粗・精母・精子細胞の消失、精巣上体：精 子減少、投与部位血管壁、周囲組織：線維化 (回復性) 雄性生殖器・投与部位の変化は回復傾向、それ以外は回復	明確な差なし
	非細胞毒性型	1	メシル酸イマチニブ グリベック 用法：1日1回	ラット	13週間経口投与+4週間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.6, 20, 60 NOAEL : 6未満 所見 頻部腫脹 体重・摂餌量増加亢進 RBC (Ht, Hb) ↓ Ret, MCV, MCH T TP, Alb, ALT, AST, ChE T, Cho ↓ 膀胱：移行上皮過形成・炎症、骨髄：細胞密度低下、ハーダー腺：細胞質空陥化 肝臓：肝細胞分裂増加、膵：膵腺マクロファージ集積、膵高リンパ節、腎質細 胞リンパ球過形成、腸間膜リンパ節：出血・組織球集積、卵巣：黄体出血 (回復性) 骨髄：細胞密度低下、腸間膜リンパ節：組織球集積、卵巣：色素沈着	26週間経口投与+4週間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.5, 15, 50 NOAEL : 5 所見 流涎、紅涙、鼻部、四肢腫脹、下腹部汚れなど RBC (Ht, Hb) ↓, Pit ↓ MCV, MCH, MCHC ↓ 骨髄：顕高性線維化、ハーダー腺：膵腺細胞萎縮、腎臓：腎上皮過形成、腸間膜リ ンパ節：好塩基性マクロファージ増加、膵：泡沫状マクロファージ集積、骨：骨髄腔内骨形成、卵 巣：黄体内出血・萎縮形成 (回復性) 鼻腫脹、RBC (Ht, Hb) ↓ MCV, MCH, MCHC ↓, その他は回復
ハイオ薬剤	1	トラスツズマブ ハーセプチン 用法：1週間1回点滴 静注	サル	13週間経口投与+4週間回復 投与量 (mg/kg/day) : 0.3, 15, 75 NOAEL : 15 (所見) 歯肉・皮膚の蒼白、嘔吐 体重・摂餌量 ↓ RBC (Ht, Hb) ↓ (回復性) 歯肉・皮膚の蒼白	39週間経口2回/日投与+4週間回復 投与量 (mg/kg × 2/day) : 0.15, 30, 80 mg/kg/day NOAEL : 15未満 (所見) 軟便、下痢、糞量減少、嘔吐 体重・摂餌量 ↓ RBC (Ht, Hb) ↓, MCV, MCH T, Alb ↓ 血液塗抹：マラリア原虫、精巣：精細管変性、骨髄：造血細胞過形成、肝臓：色 素沈着、脾臓：細胞過形成、リンパ系：過形成 (回復性) 血液塗抹：マラリア原虫、肝臓：色素沈着、脾臓：リンパ系：過形成 注) 精巣変化以外はマラリア感染による変化と考察、マラリア感染の再発は本剤 のPDGFRチロシンキナーゼ抑制作用によると考察	マラリア感染再発をサル特有 の所見と考えれば、明確な差 なし
	1	トラスツズマブ ハーセプチン 用法：1週間1回点滴 静注	サル	3ヶ月間静脈内2回/週投与+8週間回復 投与量 (mg/kg/回) : 0.1, 5, 25 NOAEL : 25 (所見) 全検査で所見なし 抗体価上昇なし	6ヶ月間静脈内1回/週投与+8週間回復 投与量 (mg/kg/回) : 0.1, 5, 25 NOAEL : 25 (所見) 全検査で所見なし 5 mg/kgで嚙頭死亡したが、胸腺リンパ肉腫でカニクイザルでは比較的多く見 られることから、偶発的変化と考察 1 mg/kg/週で中和抗体産生がみられたが、他では抗体価上昇なし	明確な差なし

平成13年以降に日本で承認された抗悪性腫瘍薬 (平成17年3月に集計したJPMA C14F資料より) の内、3ヶ月及びそれを越える毒性試験が実施されているものを選択し、それらの申請資料から抜粋した。

D. 考 察

以上に記載したように、本研究は、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するICHにおける国際標準化の試みとそれに基づくS9ガイドライン作成を支援し、これに資するための対応および検討を行った。

S9 EWGにおける議論開始前の日米EUの立場は、それぞれに異なっており、特に日米の姿勢が著しく異なっていた。これは、本研究グループが代表する日本側の立場がS9ガイドラインをできるだけ抗悪性腫瘍薬に特化した簡略なものとし、既存のガイドラインに準拠できる内容の詳細を盛り込まないというものであったのに対し、米国、特にFDAの立場がその対極にあったためである。FDAの姿勢は、米国において抗悪性腫瘍薬を開発するメーカーが必ずしも製薬プロパーな企業ばかりでなく、いわゆるone-drug companyのようなベンチャー企業であることが少なくないことに依拠している。すなわち、FDAとしては、後者のような企業が、既存のICHあるいは米国国内の規制システムを熟知しておらず、既存のガイドラインに対する知識や準備がないため、S9ガイドラインを網羅的な内容にしておかねば、規制当局の負担が大きくなりすぎると考えているのである。実際、S9 EWGでの議論の初期において、FDAからの参加者は、もしS9ガイドラインが抗悪性腫瘍薬に特化した内容になるのであれば、FDA独自のガイドラインを別途作成せねば対応できないと主張していた。日本においては、現在のところ同様の状況が頻発すると考えにくい。今後、こうしたことを考慮する必要が発生するかもしれない。しかしながら、本研究グループとしては、少なくとも現時点でS9ガイドラインを網羅的なものとする必要を認めておらず、S9 EWGの場でもそのように主張している。EUは、全体として日本の立場に近いが、主として薬理学的試験の分野で詳細な内容を盛り込むことを主張している。S9 EWGにおいては、当然ながら3極の合意できる内容を探りつつあるが、こうした状況下において、また、米国ガイドライン案を下敷としたことにより、S9ガイドラインが本研究グループの当初の想定よりも詳細な内容になるのがやむを得ない情勢である。また、FDA内部でも意見の相違がある模様であり、たとえば、ワクチンについては、S9ガイドラインの対象としないとい

うことでS9 EWGメンバー間の合意が形成されていたにもかかわらず、後になってFDAの一部からそれを覆す意見が提起されている。このことは、今後の議論の推移において懸念される事態である。

長期反復投与毒性試験の期間については、主としてFDAが3ヶ月間をもって最長とする立場を主張している。しかしながら、本研究グループの検討では、3ヶ月の試験で観察されなかった毒性が6ヶ月またはそれより長期の試験で観察される例のあることが判明した。ただし、そのような結果が得られた薬剤は、いずれも、いわゆる「非細胞毒性型」に分類される比較的毒性が弱いタイプの抗悪性腫瘍薬であった。したがって、いわゆる「細胞毒性型」に分類される比較的毒性が強いタイプの抗悪性腫瘍薬の場合は3ヶ月間試験を最長するというFDAの立場を受け入れることができるが、比較的毒性が弱いタイプの抗悪性腫瘍薬の場合はFDAの立場を容認し難く3ヶ月間を越えるある程度の期間の反復投与毒性試験が必要であるものと考えられた。本研究グループとしては、今後、このような考えを主張していく予定であるが、従来用いられてきた「細胞毒性型」・「非細胞毒性型」という分類をS9 EWGが今のところ採用していないので、そうした方針との整合性に留意する必要がある。一方、本研究グループが検討したデータにおいて、げっ歯類（ラット）では6ヶ月間試験が為されていたが、非げっ歯類（イヌ・サル）では6ヶ月間試験が為された例がなく9ヶ月間または12ヶ月間試験が為されていた。したがって、げっ歯類については6ヶ月間をもって最長とするための具体的な根拠があるが、非げっ歯類についてはそれがなくなる。しかしながら、これについては、M3 EWGが別途行っている議論の中で、長期反復投与毒性試験の期間として、抗悪性腫瘍薬の場合、げっ歯類・非げっ歯類共に6ヶ月間をもって最長とする方針が採択されつつあるとの情報がある。したがって、本研究グループとしては、M3ガイドラインとの整合性を考慮する観点も含め、なお検討が必要なが、抗悪性腫瘍薬の長期反復投与毒性試験の期間として3ヶ月間をもって最長としてもよい場合もあるが、臨床投与時に長期連続投与が想定されているような比較的毒性が弱いタイプの抗悪性腫瘍薬などを中心とした多くの場合に、3ヶ月

間を越えるある程度の期間（日本側の主張としては6ヶ月間）の反復投与毒性試験が必要であると考え。

E. 結論

以上の結果より、本研究グループは、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法の国際的標準化について、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一し、ICH S9 EWGにおける議論に参加し、その中で発生する諸問題について検討を行い、一定の成果を得たものである。S9ガイドラインは、なお骨子の策定途上であり、来年度以降も粛々と研究を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Nakae D, Onodera H, Fueki O, Urano T, Komiyama N, Sagami F, Kai S, Nishimura C, Inoue T. Points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs. J. Toxicol. Sci. 33, 2008, in press; ONLINE SUPPLEMENTAL DATA, Questions and answers for points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【別添1】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）

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等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、実施時期などはケース・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不明な上に、第I相臨床試験が患者で実施されることなどの特殊性から、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十分であったり、実施時期が適切でなかったりと、必ずしも非臨床的検討が適切に実施されているとは言い難い。そこで今回、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」が通知されている。

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な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、治験参加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性が生じることもある。したがって、得られる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が多いことから、平成12年2月22日医薬審第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、適切な試験を実施することで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・臓器の特定と体内分布や蓄積性を考慮した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などである。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日医薬審第902号「安全性薬理試験ガイドライン」、平成18年4月18日薬食審査発第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」を念頭におきながら、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、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増悪の有無、DLTとそのマーカーが明らかにされれば、より短期の反復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、臨床試験は患者での効果次第ではそのまま投与を継続して期間の延長あるいはサイクル数を増加させる可能性もあるが、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被験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、男性被験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被験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詳細に検討すること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認められない場合、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。いずれかの試験で回復性が検討できるような試験を構成する。

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、作用機序などから明らかに遺伝毒性を有する場合は、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

性被験者及び男性被験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：妊娠可能な女性被験者には妊娠の有無を確認するとともに、男性被験者及び妊娠可能な女性被験者については、投与期間に関わらず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。

〔別添2〕「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等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種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和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異なり、「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。

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、通常の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、薬理作用及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（新たな毒性及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、最近の抗悪性腫瘍薬には、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既知の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STD₁₀（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）で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を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、回復性などが、ヒトへの安全性を検討する上で重要で、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事がある。このような場合、薬剤の特性を考慮し、第 I 相臨床試験を開始す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、剖検観察する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日に拘ることなくより早い時点、及びその変化の可逆性が検討可能と考えられる時点を考慮することや、検査項目では、血液及び血液生化学的検査の実施、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。」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程度および回復性の情報から、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。