

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単回（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事が推奨されており、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。

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

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及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、最終サイクル投与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、残りの半数を最終サイクル終了前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、臨床での適用範囲、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事であること、薬剤を副作用が発現する用量で投与する可能性があること、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様に定義するのは容易ではない。しかしながら、従来いわゆる「細胞毒性型抗悪性腫瘍薬」のように、事前の情報から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サイクル程度で可能な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、反復投与毒性試験での検査項目を含む単回投与毒性試験を実施し、そ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、臨床で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られる。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、比較的毒性の低い抗悪性腫瘍薬の場合等は反復投与毒性試験において一般の医薬品と同様な場合もあり、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適切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、悪性腫瘍患者を対象として実施される第 I 相臨床試験の開始までには、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少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。その場合、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、妊娠可能な女性被験者の臨床試験への組み入れも可能である。

雄の授胎能試験は主に機能面を重視した試験であるが、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は、一般的に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や関連臓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はもちろん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。また、精液を介したパートナーへの曝露も考慮すべきである。

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少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可能性がある。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及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、薬剤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も問題ない。

<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、相補的な試験を組合せて実施することにより、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する必要がある。

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（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・緩解療法として長期使用の可能性が強く想定される場合には、二次発がん等の懸念があるため、がん原性試験結果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、承認申請に際し通常、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ェ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。精液を介した曝露により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、子宮体癌などを適応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。

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とし、かつ男女ともに避妊の徹底を義務付け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。

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

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：作用機序や類薬等の情報で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及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、悪性腫瘍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処置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は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系への影響の可能性を評価するにあたり考慮すべき所見として、血液学的変化、免疫系器官の形態、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、易感染の増加、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がある。実際に実施する場合は必要とされる免疫毒性試験の時期・種類・方法・規模等は、薬剤特性及びそれまで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。

[別添3] ICHの協議を目的とした勧告書素案、抗悪性腫瘍薬および生物製剤の非臨床試験

米国食品医薬品局抗悪性腫瘍製剤事務所

I. 緒言

本ガイドラインの目的は、抗悪性腫瘍薬を開発するための非臨床薬理学試験および毒性試験の適切なプログラムのデザインをサポートするための情報をスポンサーに提供することである。多くの開発プログラムはこれらの最低限の勧告を超えたものになると考えられる。本勧告は新薬臨床試験開始届（IND）または新薬承認申請（NDA）／生物製剤許可申請（BLA）に基づいて試験される化合物に適用される。本ガイドラインは投与経路を問わず、低分子量の薬剤および生物製剤を含む癌患者を治療するためのすべての薬剤に関する情報を提供する。また、抗悪性腫瘍薬の副作用を緩和、または疾患それ自体より疾患プロセスからもたらされる症状を治療するためにデザインされた薬剤に関する情報も含まれる。本ガイドラインはリスクの軽減または癌の予防を目的とした薬剤、健康被験者を対象とした試験、放射性医薬品、ワクチン、細胞または遺伝子治療には適用されない。INDを開始するための十分な非臨床データを提出するためのその他のアプローチについて解説されており、個々の治療開発プログラムに関しては適切に相談すべきである。

本稿に記載された勧告は、公表時において利用できる科学および規制に関する情報から得たものである。薬剤開発に関連する生物医学分野の進歩または規制方針の変更の結果、将来修正されることがあり得る。抗悪性腫瘍薬の開発においても他のガイドラインに記載された原則を考慮すること。スポンサーは開発初期に規制当局と協議することが推奨される。

II. 背景

新薬の安全性評価は、ヒトの臨床試験結果が得られる前は非臨床試験成績に基づいている。下記の勧告は新規の抗悪性腫瘍薬の非臨床開発に関連した多くの問題点すべてを網羅することを意図したものではない。特に、ヒトに適用することを目的とした各新薬の開発にはその薬剤の薬理と毒性の特性を明らかにするためにデザインされた試験が必要である。そのためには、その薬剤やそれがヒトに適用される方法に関連した新しい特性に対処するために「標準的な」非臨床試験プロトコールを変更してもよい。

最初のIND段階における抗悪性腫瘍薬の非臨床試験の主要目的は、ヒトに適用する際の初回用量を適切に設定し、ヒトの安全性に影響を及ぼす可能性のある作用を特定し、必要に応じてその薬理活性を評価することである。さらに考慮すべき事項として、臓器毒性を評価し、用量－毒性関係を明らかにし、毒性の可逆性を評価することなどが挙げられる。セクションIV.C.2に記載されているように、非臨床データは、臨床試験における安全な中止用量や最大許容量を推定する上でも有用となり得る場合がある。

III. 定義および略語

適切な動物種：標的分子に対する受容体を有する動物種

ADME：吸収・分布・代謝・排泄

癌患者：本稿の目的に従い、局所治療（外科的手術、放射線治療など）では治癒せず、臨床的に有益な全身療法を使い果たしたために、他の有効な治療法の選択肢がなく、平均余命が1年末満の難治性の進行性／転移性腫瘍を有する癌患者。

細胞毒性：細胞に対して毒性がある薬剤および生物製剤。多くの抗悪性腫瘍薬は少なくとも一部の細胞に対して毒性を有するため、本稿の考察ではこの用語は用いられない。

生物製剤：生物学的治療薬；特に明確に定義された細菌またはほ乳動物細胞株、またはトランスジェニック

動植物などのDNAテクノロジーによって製造された蛋白治療薬。

IND：新薬臨床試験開始届

NOAEL：無毒性量

薬剤：意図した治療効果を有する薬剤または生物製剤

適切な動物種：主に高分子化合物の考察で用いられる用語。これらは薬理学的反応性を有する動物種であり、被験物質が標的細胞上の適切なエピトープ（モノクローナル抗体など）や受容体（サイトカインなど）と結合し、ヒト細胞の観察と同等に期待される薬理学的反応を示す動物種である。

IV. 非臨床試験勧告

A. 試験デザインに関する一般的なコメント

1. 投与経路

非臨床試験は、臨床試験で予定する投与経路と同じ投与経路を用いて実施すること。ヒトにおける投与経路が動物で再現できない場合は、薬物動態データ〔動物種における投与経路での適切な吸収・分布・代謝・排泄（ADME）など〕などで科学的妥当性が裏付けられた代替経路を提案すること。この代替投与経路による投与による全身または局所暴露プロファイルは臨床試験で予想される暴露に類似しており、臨床試験において発現する可能性がある毒性兆候を予め明らかにする必要がある。

2. 投与群

医薬品の非臨床試験で用いられる用量範囲は各毒性試験における最高毒性量（最大耐用量、MTD）で判定でき、医薬品の毒性プロファイルを完全に定性・定量化できるものでなければならない。通常、これらの試験では溶媒対照群と3用量以上の投与群を設定する。いくつかの用量と投与間隔の検討により、用量－反応曲線の直線性と全般的形状を明らかにしなければならない。多くの低分子量化合物や一部の高分子化合物などでMTDの判定が妥当であると判断された場合、高用量は明らかな毒性を示し、最低用量は毒性を示さないか軽微な毒性を示す用量でなければならない。用量－毒性（または用量－活性）関係を最も算出しやすくなるように、中用量を選択すること。用量設定試験で明らかな毒性が認められなかった化合物については投与可能最大用量（溶解限界、投与容量などによる）または臨床で予想される用量または暴露の適切な倍数による試験を実施すること。溶媒対照群を試験に含むこと。少なくとも一つの非臨床試験には、投与後に回復期間を設け、毒性所見の可逆敵なものか、または投与終了後に毒性が持続するのかを評価すること。

前段落で要約した考え方に対する一般的な例外は「safe passage（安全通過）」試験としてデザインされた試験である。これは、通常非げっ歯類を用いた試験で完全な毒性評価を目的としたものではなく、臨床開始用量が許容できることを確認するための試験である。これらの試験についてはセクションIV.C.1で述べられている。多くの生物製剤のようにINDを開始するための安全性に関する主要な所見または主な毒性評価が非げっ歯類を用いた試験で得られる場合、「safe passage」のアプローチは適切ではない。

一群当たりの使用動物数は毒性検出力に直接関係する。例数が少ないと、重症度を注意せずに発生頻度のみを気にして毒性を見落とすことがある。非げっ歯類を用いた試験（非げっ歯類が唯一適切な動物モデルである場合の生物製剤など）でよく見られるような例数による制限は、投与とモニタリングの回数および期間を増加することで補完できる。それでもなお、非げっ歯類を用いる試験では、一群あたり少なくとも3匹／性／群を使用し、回復性を観察するために別に対照群と高用量群に2匹／性／群を追加すべきである。原則として雌雄動物を使用し、いずれかの性のみを用いた場合にはその妥当性を示すこと。

3. 動物種

スポンサーは、各抗悪性腫瘍薬について毒性試験に最も適切な動物種を注意深く選択しなければならない、

通常*in vitro*および*in vivo*試験を組み合わせで選択している（下記参照）。使用動物種の妥当性について述べなければならない。低分子化合物では、分子の標的が動物種に依存しないことが前提であることから、使用動物種は原則として2種類（げっ歯類と非げっ歯類）で十分である。この前提条件が当てはまらない場合（ペプチド化合物、オリゴヌクレオチド、モノクローナル抗体など）には、動物種の選択は薬剤がその動物種において生物学的に活性であることを示す所見によって左右される。生物製剤では使用する動物種を決定することの問題がより複雑である。所定の条件（適切な動物種が1種類しかなく、またはその生物製剤の生物学的活性が十分に解明されている場合）下では、適切にデザインされたGLP適合1試験で十分である。化合物によっては、薬理作用がない場合のその薬剤の毒性を評価するために、標的分子が存在しない動物種における毒性を評価することが有用な場合がある。生物製剤における適切な動物種の選択は付録1で取り扱う。

4. 投与スケジュール

動物の毒性試験における投与スケジュールは臨床において予定される投与スケジュールを反映しなければならない。第1相試験の一環として検討される可能性のある投与スケジュールをすべて列挙することは、このガイドラインの範囲を超えている。抗悪性腫瘍薬の非臨床試験における投与スケジュールと投与期間に関する勧告を下記の表で示す。原則として、非臨床試験と初期の第1相試験の投与スケジュールが1対1に対応するように非臨床試験をデザインしなければならない。薬剤の定性的・定量的毒性は投与スケジュールによって著しく変動することがあるので、毒性試験のデザインでは薬剤の毒性の投与スケジュール依存性を最初に考慮すべきである。また、薬剤の投与スケジュールに特異的な毒性を正確に記述することで、臨床試験の開始用量と投与スケジュールを選択することが非常に容易になる。これらの試験は第1相試験の開始用量を設定するために用いることができる。

使用動物種における薬剤の生物学的利用率および薬物動態学、ならびに試験動物に安全に投与できる容量を考慮しなければならない。試験動物における投与頻度は、クリアランス速度の高さ、中和抗体の存在、受容体の飽和または低溶解度を補正するため、ヒトの臨床試験における投与スケジュールに比べて高く設定されることがある。臨床試験のプロトコールで持続点滴が予定されている場合は、毒性試験の動物種でもこの投与方法を用いなければならない。したがって、臨床試験で1日に複数回投与する予定の薬剤については、動物に1日2回投与することは必須ではないが望ましい。この場合、動物試験における総1日用量を分割して臨床における総1日開始用量を求めてもよい。しかし、状況によっては1日複数回投与が必要になることがある。

以下の表は、癌患者における初期第1相臨床試験を実施するための非臨床試験のデザインをサポートする指針として作成した。

表 1 :

臨床スケジュール	非臨床試験スケジュール ¹
3週間毎1回	単回投与試験
3週間毎3日間毎日	3日間毎日
3週間毎5日間毎日	5日間毎日
隔週5～7日間毎日	隔週5～7日間毎日（2投与サイクル）
2週間毎1回	2週間間隔2回投与、2回目投与後に剖検（低分子薬剤） 1週間に1回を4～5回投与 ² ；最終投与48時間後に剖検（生物製剤）
1週間に1回を3週間、 1週間休薬	1週間に1回を3週間、3回目の投与後に剖検
1週間に2または3回	28日間毎日；抗体反応をモニター（生物製剤）
毎日連続	28日間毎日
毎週連続	1週間に1回を4回投与、最終投与後に剖検（低分子薬剤） 1週間に1回を4～5回投与 ² ；最終投与48時間後に剖検（生物製剤）

¹ 本表には試験デザインに組み込まれるべき回復期間は含まれない。

² 定常状態暴露を得る上で十分な投与回数とする。

5. 投与期間

a. INDの開始および第1相試験のサポート

連続投与が予定されている薬剤では、癌患者の第1相臨床試験をサポートするために28日間を超える毒性試験が必要とされることは稀である。この安全性判定の理論的根拠は、この患者集団を対象とした第1相臨床試験の多くは一般に数サイクルを超えて継続されることはなく、非臨床試験の期間が長いと開始用量が不適切に低く設定されることがあるからである。疾患の増悪がない場合、毒性学的にサポートされる期間を超えて個々の患者に薬剤が投与されていることは、適切な間隔で十分な臨床安全性評価が行われている場合には適切であると考えられる。

間欠スケジュールで投与される薬剤については、次回投与時までには毒性の回復性があれば28日未満の毒性試験で十分と考えられる。たとえば、急性毒性試験が、21日毎に投与される薬剤をサポートする唯一の試験であることが多い。これは、分裂の速い細胞に対して毒性がある薬剤では血液学的毒性が認められる主な作用であり、21日以内にその毒性が消失するとの予測に基づいている。回復期間の終了時まで毒性が持続するのであれば、その毒性からの回復性を明らかにするための追加の試験または観察を行わなければならない。この一般的な勧告に対する例外としては、2週間の回復期間終了時までには消失しないことが多い生殖器（卵巣および精巣）に対する毒性などの毒性である。したがって、暴露期間の延長が予測される投与経路や剤形（デポー製剤など）で投与される薬剤については28日間を超える試験が必要になるかもしれない。

生物製剤の場合は、非臨床試験における投与はトキシコキネティクス評価で定常状態の薬物動態に達したことが確認されるまで、（たとえば28日間の5回目の毎週投与まで）継続しなければならない（表1の脚注2を参照）。蓄積毒性を示す可能性のある生物製剤については、生物製剤が深部組織まで浸透し標的エピトープが飽和したことを示すためには動物試験は定常状態を超えるまでの投与（13週間毎週投与など）が通常必要である。

その後のサイクルも治療を継続する（毎日連続投与または間欠投与）ことが予想される第1相試験では、最初の投与サイクル（28日間）後に休薬日（回復する間隔）が必要になることがある。休薬日が有用と考