

えられる場合は、臨床試験デザインには休薬日を組み込まなければならない。しかし、初期の臨床用量が予定の標的血液中濃度と比較して通常低く、その用量では有意な毒性は生じないと予想されることを考慮すると、臨床試験では薬剤を中断せずに投与することが許容される。非臨床試験から得られた知見に基づいて適切なアプローチを評価しなければならない。たとえば、予測される毒性は臨床において適切にモニターできるかどうか、臨床経験や治験デザインから休薬が有用であることが示唆されるかどうかを考慮する必要がある。またスポンサーは、その後のコホートの所見に基づいて、高用量を安全に投与できる場合は、数サイクルの投与後に患者への投与量を増量することを考慮することもある。

#### b. 薬剤開発の継続

進行した疾患を有する患者のための薬剤開発を継続することをサポートするため、第3相試験を開始する前に必要に応じて3ヵ月以内、または3～4サイクルまでの慢性試験の結果を提出しなければならない。多くの低分子量の薬剤では、製剤の登録をサポートするためにはこれらの試験で十分であると考えられる。ケース・バイ・ケースで状況によっては、開発の相を問わず、より長期の試験が求められることがある。生物製剤の場合は、承認申請のために重要な試験を完了する前に適切な動物種を用いた6ヵ月試験が必要である。

### 6. 評価

#### a. 一般毒性試験の組み合わせおよび評価

一般毒性試験の標準プロトコルを用い、一般状態、体重、血液化学的検査、血液学的検査、臓器重量、剖検および病理組織学的検査などのエンドポイントを含まなければならない。血液化学的検査および血液学的検査は必要に応じて試験期間中に実施して薬剤の安全性を評価しなければならない。必要に応じてその他のパラメータを含んでも良い。剖検所見はすべての投与量で評価すること。病理組織学的検査は開始用量を設定するために用いた動物種の少なくとも対照群と高用量投与群について実施しなければならない。高用量投与群で必要数以上の死亡が生じた場合は、開始用量を設定するために用いた投与群について病理組織学的検査を実施しなければならない。中用量および低用量投与群については、高用量投与群で観察された所見の用量との相関関係をさらに評価する上において、すべての組織で病理組織学的検査を実施することが有用である。高用量投与群は剖検所見や病理組織学的所見と合わせてすべての組織について病理組織学的検査を実施しなければならないが、INDを開始または第1相試験をサポートするためには低用量および中用量投与群の病理組織学的検査は通常必須ではない。

#### b. 回復群

初期INDでは、少なくとも1件の試験において投与終了後に投与を行わない（回復）期間（通常、14～28日あるいはそれ以上）を組み込んで、所見の可逆性または薬剤投与終了後においても毒性が持続または進行する可能性について記述すること。試験のこの側面は通常、別の対照群および高用量投与群を用いて実施される。高用量投与群で必要数以上の死亡が発生した場合等において、中用量投与群などの他の群に回復動物を含むことも有用である。製剤の承認をサポートするためにはより長期の毒性試験に回復群を加えなければならない。

#### c. 類薬の毒性

類似の構造または作用機序を有する薬剤が毒性を示す臓器の評価には特に注意を払う必要がある。同様に、薬剤または生物製剤が同様の作用機序を示す臓器の評価にも特に注意を払う必要がある。たとえば、微小管破壊剤の多くは神経毒性を示すことが知られており、したがってげっ歯類の非臨床試験では神経毒性の臨床症状（後肢の伸展、立ち直り反射の抑制など）および脳や座骨神経、脊髄、脛骨神経などの神経組織の病理組織学的評価を包含しなければならない。

#### d. 生物製剤に関する特別な要件

##### i. 免疫原性試験

ヒトに使用されるバイオテクノロジー応用医薬品の多くは免疫原性を有しているため、すべての生物製剤に当てはまる重要な非臨床上の要件として免疫原性の評価が求められる。循環血中におけるIgG抗体が出現する蛋白製剤に対する免疫反応は稀ではなく、製剤の安全性と有効性を大きく左右し、動物の反復投与毒性試験の解釈を制限することがある。

多数の要因が免疫原性の出現を左右すると考えられ、おそらく最も重要なことは不純物、アジュバントの活性、グリコシル化などの翻訳後修飾、蛋白集合体形成などの製剤に関連した問題である。物理化学的性状のみから蛋白製剤の免疫原性を予測するのは不可能であるため、製剤の免疫原性を判定するためには追加の非臨床試験と臨床試験を実施する必要がある。このトピックは他のガイダンスでより詳細に論じられている。

「注入反応」としても知られるサイトカイン放出症候群は、生物製剤の投与に関連する独特な有害事象であり、毛細血管漏出症候群の徴候を示し急性過敏性反応（アナフィラキシー）と間違われることがある。この種の反応はサイトカイン、インターロイキン、インターフェロン、成長因子および抗体を用いる治療で報告されている。

注入反応は急性過敏性反応と以下の点で区別される。すなわち (a) 初回投与時が最も重度で発生頻度が高く、点滴速度を下げることで消滅する、(b) マスト細胞のメディエータ放出との関連性を欠き、血清トリプターゼ値の上昇や血漿中または尿中ヒスタミン値の上昇、IgE-特異的抗体反応が認められない。重度の注入反応が肺浸潤、心筋梗塞、心室細動および心原性ショックを伴う急性呼吸窮迫症候群として報告されている。

注入反応の症状を検出する上において非臨床毒性試験はほとんど役に立たないが、この症候群の治療には一般に静脈内点滴速度を下げたり解熱薬や抗ヒスタミン薬、ときにはコルチコステロイドを前投与するので、認められた場合は第1/2相試験における適切な開始用量や点滴速度、投与回数を決定する上で有用であると考えられる。生物製剤とともにインキュベートしたヒトPBMCからのサイトカイン放出（IL-2、IL-6、TNF $\alpha$ およびIFN $\gamma$ ）を測定する*in vitro*試験からヒト被験者が注入反応を生じる可能性を予測できるデータが得られると考えられる。

##### ii. 組織交差反応性

モノクローナル抗体治療薬の予測されない標的組織を同定し、安全性試験のために選択した動物種の薬理学的適格性を確認するため、組織交差反応性試験が用いられる。予測した標的組織以外のヒト細胞や組織上に同じまたは関連する抗原決定基が発現すると、ある種の生物製剤、すなわちモノクローナル抗体製剤の結合により予測されない結果がもたらされることがある。モノクローナル抗体製剤は広範な製剤群から構成されており、ハイブリドーマ、免疫複合体、放射能複合体およびIgフラグメントによって産生されたインタクトな免疫グロブリン（Igs）、およびキメラやヒト化Igs、F（ab'）、F（ab'）<sub>2</sub>フラグメント、一本鎖抗体、組換え変動領域、抗-イディオタイプワクチンなどのIgsに由来する組換え蛋白が挙げられる。

モノクローナル抗体の免疫学的特性は、その抗原特異性、補体結合、予測された標的とは異なるヒト組織に対する予測されない反応性や細胞毒性などを含め、詳細に記述されなければならない。特に抗体や補体依存性細胞毒性（それぞれADCCおよびCDCC）を媒介する抗体、さらには薬理活性を有する抗体や細胞毒性免疫複合体を用いる場合、非標的組織への結合は重篤な臨床的転帰をもたらすことがある。したがって、交差反応性や非標的組織への結合を同定するためにヒトにおける第1相試験の前に、ヒト

の組織（あるいは適応できれば細胞）や適切な動物種（すなわち、その後の毒性試験および毒性試験のバリデーションに最も適切な動物種を決定するため）を用いた交差反応性試験を必ず実施しなければならない。

半定量的方法を用いて、免疫組織化学的試験において被験物質の組織内局在は、強度（エピトープの密度）、発生頻度および細胞内局在に従ってグレード化されており、予測されるか予測されない標的化のパターンを確立する上で有用である。1種類以上のエピトープが認識される二重特異性抗体のような特殊な場合は、抱合体の分解や不安定性の問題に対応するため二重特異性製剤を試験することに加えて各親抗体を個別に評価しなければならない。

適切な組織交差反応性試験を実施する上での勧告が、1997年発表のFDAの「ヒト用モノクローナル抗体製剤の製造と試験における留意点（Points to Consider）」の非臨床セクション、また、より最近では「業界向けガイダンス：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」に詳述されている。

これらのガイダンスで強調されている重要な勧告には以下の事項が含まれる：組織免疫化学評価には少なくとも3例の血縁関係のない成人ドナーの迅速に凍結した組織標本（外科サンプルが好ましい）を用いること。いくつかの濃度（2種類以上）の抗体で試験すること。組織品質管理用一般試験の一環として適切な陽性および陰性対照標本ならびに治験薬の陰性対照（たとえばモノクローナル抗体では同じエピトープに結合しない無関係のIgG）を含めること。正常組織の全パネル（Points to Consider資料の付録Iに示す）について交差反応性試験を実施すること、など。テクニックの変更のため異なる試験で組織間の交差反応性プロファイルに有意な差が現れることがあるため、免疫組織化学検査で用いた方法の詳細な記述を試験デザインに必ず組み込んで提出すること。「選択した」正常組織のサブセットのみに関する組織交差反応性試験では、非標的組織への結合パターンに関する十分な情報が得られないことがある。

## 7. 薬剤の安全性と品質—非臨床

開発中に製造プロセスが変更されることがあり、したがって非臨床的に試験される薬剤はGMPを遵守して製造される必要はない。しかし、非臨床試験で用いられる有効成分は詳細に分析され、分析方法と純度が試験報告書に記載されなければならない。一般に、予定臨床試験用のロットとバッチの原薬と製剤の不純物プロファイルは非臨床試験用のロットやバッチと比較して、当該の個々のあるいは総不純物（同定済み、未同定ともに）量が多く含まれてはならない。非臨床試験用のロットやバッチと比較して、臨床試験用のロットやバッチに対しては許容量基準を広くとることが提案される場合は、不純物に対する患者の暴露が増加することについての妥当性を示し、これを裏付ける必要がある。

IND申請では非臨床試験および臨床試験（臨床データが存在する場合）で用いられた原薬と製剤のロットの包括的なリスト（どのロットがどの試験で用いられたかに関する詳細な情報を記載している）を提出しなければならない。スポンサーは必要に応じてすべての非臨床試験および臨床試験で用いられたバッチ/ロットの比較分析結果を提出すること。

各原薬/製剤ロットを用いた臨床試験または非臨床試験において生じた最大暴露量に加え、同定済みまたは未同定の不純物に関する情報を評価すること。最大推奨用量（MRD）および放出量の平均値と上限値に基づく各不純物の臨床暴露量の推定値、および非臨床試験と前述の臨床試験における暴露量の比較結果を提出すること。

生物製剤については、進行中の開発プログラムにおいて新規の製造プロセスまたはその改良法が開発された、または製剤や剤形に重要な変更が加えられた場合は、開発プログラム中の生物製剤の同等性を証明すること。同等性は生化学および生物学的特性（すなわち同一性、純度、安定性および力価）に基づいて評価できるが、時にはPKやPDエンドポイントを組み込んだ「ブリッジング」安全性試験（非臨床試験および/また

は臨床試験)が必要になることがある。非臨床試験の実施後に製造プロセスや製剤を変更した場合は、一部またはすべての非臨床試験を繰り返すかどうかの決定はこれらの変更が製剤およびその臨床的安全性(PEG化の程度など)に及ぼす影響の評価に基づいて検討しなければならない。

## 8. GLP (医薬品の安全性試験の実施に関する基準) の遵守

一般に、薬剤の開発をサポートするために用いられる試験はGLP基準を遵守して実施しなければならない。

### B. 安全性評価をサポートする非臨床試験

#### 1. 薬理試験

治験デザインおよび適切な患者集団の選択を補助するために、一般薬理試験および薬力学的試験が奨励される。これらの試験は薬効の原理を証明し、投与スケジュールおよび投与量漸増法を導き、動物種の選択の妥当性を示し、開始用量の選択を補助し(薬理活性を有する薬剤など)、時には臨床情報が得られない場合の薬剤の併用の妥当性を示すことができる。

状況によっては予測された標的以外のステロイド受容体サブタイプに対して結合親和性を有すると考えられるホルモンや抗ホルモン化合物などのような治験薬の毒性を理解する上において、薬理的評価はきわめて重要である。二番目の例では、受容体チロシンキナーゼで、特異性の程度によってどの腫瘍を検討すべきか、毒性が予測できるかどうかに関する有用な洞察が得られることがある。これらの例では安全性の評価には薬理学の知識が重要であり、したがってそのような試験が奨励される。

細胞機能に関する見識の進歩に伴い、多くの新しい標的の化学療法や疾患プロセスの症状(貧血、悪液質など)に関連する作用が研究されている。いくつかの例では科学文献情報からこれらの化合物を患者に投与して治療することのリスクが示唆される。これらの薬剤が腫瘍促進作用も有しているか、また腫瘍の増殖を強化するか、あるいは有効な治療を妨害しないか、について注意を払う必要がある。このように、これらのパラメータに対する薬剤の作用の評価は欠くことができない。化学療法を併用した場合と併用しなかった場合の*in vitro*および*in vivo*データ(異種移植片、トランスジェニックモデルなど)からこれらの製剤の有害作用に関する有用な見識が得られることがあり、初期のIND申請にはこのような情報を提出しなければならない。

生物製剤の評価のための適切な動物種を選択する場合に薬理活性と組織交差反応性の評価も重要である。これらはそれぞれセクションIV.A.3およびIV.A.4.b.iiで詳細に論じられる。

#### 2. 薬物動態/トキシコキネティクス試験およびADME

第1相試験を開始するためには通常必要ではないが、薬剤の薬物動態、トキシコキネティクスおよびADMEに関する情報は安全性プロファイルをサポートする上においてきわめて貴重であり、薬剤の開発に大きく寄与することができる。薬物動態およびトキシコキネティクスに関する試験は有効用量または有効血漿中濃度や投与スケジュール、投与量の漸増を推定する上で有用であり、毒性を有する代謝物の蓄積による遅延毒性などの不可逆的または予期できない毒性を評価する上において特に有用である。標的治療薬や調節薬剤を開発するには、ヒト投与量の増量は、最大耐用量(MTD)よりも標的用量や血漿中濃度、受容体占有率、暴露量で調整する方が望ましく、したがってこれらのアプローチを考慮する必要がある。薬物動態およびトキシコキネティクスデータは薬理学試験または毒性試験の一環として収集することができ、通常は別個の試験で収集する必要はない。

ある種の薬剤、例えばリポソーム製剤やデポー製剤、光線力学療法で用いられる薬剤などの暴露期間が長いことが予測される薬剤では、初期IND申請をサポートするために薬物動態およびトキシコキネティクス評価が必要と考えられる。リポソーム製剤では活性フリー体とリポソーム結合体両方の薬物動態を評価すべきであり、またクリアランスに対する反復投与の影響も評価しなければならない。デポー製剤のような局所投

与される薬剤では、投与部位の残存量を評価しなければならない。

第3相臨床試験をサポートする試験には、重要な毒性試験にトキシコキネティクスパラメータの評価を含めなければならない。この情報は、一種の動物種で毒性を示し、他の動物種で毒性が認められなかった場合のような、毒性の動物種差の解釈を補助すると考えられる。

ADMEに関する非臨床試験は重要と考えられる。たとえば、投与経路や投与スケジュール（急速投与または単回投与から持続点滴または毎日反復投与まで）を変更すると代謝プロファイルが変化すると考えられる。また、ヒト特異的あるいは主要代謝物も非臨床毒性試験で検討しなければならない。したがって、ADMEプロファイルを理解することは臨床試験の変更に際して妥当性が得られる可能性がある。これらの試験は必要に応じて開発のいずれの段階でも提出しなければならないが、NDAが提出されたときには入手できていなければならない。これらの試験は通常、蛋白製剤や生物製剤のサポートには必要ではない。

### 3. 安全性薬理試験

一般に、独立した安全性薬理試験は癌患者の第1相試験を開始する前は必要ではない。しかし、第1相試験を開始するための最初の申請書には一般毒性の評価に心血管系、呼吸器系、中枢神経系などの生命維持に必要な器官の機能の評価を加え、この評価を全般的な非臨床試験の要約の一環として論じなければならない。

### 4. 毒性試験

ヒトにおける初期の治験をサポートするために実施される非臨床毒性試験の主要目的は、第1相試験を開始するために適切な開始用量を推定することである。毒性が発現する可能性および毒性の可逆性を評価する上においても毒性試験は重要である。本ガイダンスの他所で述べたように、この評価には適切な動物種を用いなければならない。ヒトと動物モデルにおける生理学的、生化学的および薬物動態上の差を知ることは、最も適切な使用動物種を判断する上で有用である。

一般毒性試験は十分な動物数の雌雄動物、重要な毒性を示し、用量反応関係がある程度明らかになる投与量を用い、毒性分析に十分なエンドポイントを定義し、21 CFR Part 58（医薬品の安全性試験実施基準、GLP）に従って実施しなければならない。スポンサーの開発プログラムを援助するため、公開プロトコルを用いてもよい。プロトコルは必要に応じて特定の製剤用に変更しなければならない。

一部の薬剤では明らかな全身暴露には至らないことが予想される投与経路によって投与される（局所投与、膀胱内投与など）。全身暴露がないことを薬物動態分析によって証明しなければならない。その場合、毒性試験は薬剤の投与によって生じた局所毒性の程度と特性の両者を適切に証明しなければならない。

### 5. 生殖毒性試験

大部分の化合物について胚・胎児発生毒性試験を実施しなければならない。進行性／転移性癌患者を治療するための薬剤については、これらの試験は通常NDAとともに提出される。しかし、一般毒性試験で迅速に分裂する細胞（消化管、骨髄など）を標的とすることが明らかになった薬剤および遺伝毒性試験で陽性の薬剤は発生毒性を有することが推定され、そのような薬剤として分類される。これらの化合物では発生毒性試験を実施する必要はない。しかし、このクラスの薬剤は男性に投与した場合の胎児に対するリスクに関する情報がほとんど得られていない。したがって、このような情報がない状況においては適切な試験を実施すべきである（処置雄と未処置妊娠雌を交配する）。

ICHガイドラインに記載されているようにすべての生殖毒性評価が必要とされている状況があり、ここでは胚・胎児発生試験に加え、生殖能と早期胎児発生および出生前/出生後発生に関する試験も必要とされる。完全な生殖毒性の評価を実施しなければならない例としては、ホルモン製剤（セクションIV.D.2参照）および臨床において6ヵ月以上持続的にまたは間欠的に反復投与されることが予想される薬剤があげられる。適用される集団の平均余命が短い（2～3年未満）場合はこれらの試験は必要ではないと考えられる。

いくつかの例（生物製剤など）では生殖毒性の評価は一般毒性評価に組み込まれることがある。種特異性や免疫原性、生物活性、消失半減期が長いことなどに関連した問題に基づき、試験デザインおよび投与スケジュールが変更されることがある。生殖に対する作用が検出された場合、その反応の性質を十分に分析するために追加の試験が必要になる。それらのデザインはケース・バイ・ケースで変動すると考えられる。たとえば、特に免疫学的作用が長いモノクローナル抗体に当てはまる発生免疫毒性に関する懸念は、新生児の免疫機能を評価するように改良された試験デザインで扱うことができる。

薬物動態パラメータを左右する剤形を有する薬剤（リポソーム製剤など）は、薬剤の薬効成分が適切に試験されているのであれば、一般にさらに生殖毒性評価を行う必要はない。反対に情報が提供されていないのであれば、これらの薬剤の生殖毒性は薬効成分と同様と考えられる。

胚・胎児毒性試験は通常、2種類の動物種で実施される。胚・胎児発生毒性試験で催奇形性が明らかに陽性であった場合は、通常2番目の動物種を用いた確認試験は必要ではない。

## 6. 遺伝毒性の評価

医薬品に関して、ICHガイドラインS2AおよびS2Bで論じられているアプローチを遵守することが勧められる。しかし、進行性癌患者を治療するための薬剤の初期試験をサポートするための、あるいは生物製剤ではいずれの開発段階においても遺伝毒性試験は通常必要ではない。生物製剤には残留宿主細胞蛋白や核酸物質、カラム浸出成分、細菌、ウイルス粒子などの不純物や汚染物質が含まれていることがあるが、低分子量の医薬品の製造で通常検出される有機化学物質は含まれていないので、生物製剤では不純物の遺伝毒性評価のための一般的な試験は通常必要ではない。ICHガイドラインに記載され現在使用される試験は、抱合蛋白製剤中の有機リンカー蛋白（免疫毒性物質）の評価や相当量の不純物が検出される製剤など、いくつかの状況では有用と考えられる。

## 7. がん原性試験

ICHガイドラインに記載されている薬剤はがん原性試験が必要である。たいていの生物製剤ではがん原性試験は一般に実施されず、また一般に実施不可能である。しかし、一部の生物製剤は成長因子や免疫調節活性を介してその作用を発揮し、その成長に及ぼす影響が、ヒトプロトタイプc-Ha-ras癌遺伝子を保有するTg-ras-H2トランスジェニックマウスなどの腫瘍促進動物モデルを用いる等により、試験されることがある。たとえば成長因子や核酸など、内因性物質が発癌性リスクをもたらさないとする仮定をサポートする知見がない場合は発癌作用の評価が必要になることがある。これらの試験はNDAを提出する時に同時に提出しなければならない。

## C. 臨床試験デザインをサポートするための非臨床データ評価

### 1. ヒトにおける初回投与時の開始用量

抗癌作用を有する低分子量の薬剤では、ヒトにおける初回開始用量は、げっ歯類が適切な動物種であるとの仮定に基づき、通常げっ歯類を用いた一般毒性試験から求められる。開始用量は、通常10%の動物において重度で不可逆性の毒性を生じる用量の1/10 (STD<sub>10</sub>) が用いられる。この用量は実験データから求めなければならない、数学的にモデル化してはならない。動物試験からヒトにおける同等な用量を算出する換算係数は他のガイダンスに記載されている。一般に重度または不可逆的と見なされる毒性は1) 死亡、2) 発作または昏睡、3) 心血管系の虚脱、重度の低血圧症状またはショック；4) 肝臓または腎臓機能の不可逆性の変化、5) 2週間以内に回復しない臨床病理学的パラメータの変化、6) 回復期間中に進行した神経障害または神経毒性、7) 過剰な体重減少である。他の毒性のエンドポイントも同様に見なされることがある。

その開始用量が許容できることを確認するため、非げっ歯類を用いた2番目の試験を実施すること。げっ

菌類のデータから求められた開始用量が非げっ歯類に $\text{mg}/\text{m}^2$ に基づいて換算した際、非げっ歯類でそれが許容できない場合、またはげっ歯類が適切な動物種ではない場合（非げっ歯類の方がげっ歯類より敏感な場合など）、ヒトにおける初回投与量は非げっ歯類において重篤な毒性が見られない最大量（HNSTD）の1/6のヒト相当量に基づいて決定する。本ガイドラインの目的に従い、HNSTDは致死、生命を脅かす毒性または不可逆的所見が認められた用量を下回る用量と定義される。分子の生物学的標的が動物モデルには存在しない場合は、トランスジェニックモデルを用いる、またはヒト用治療薬の適切な相同物を用いるなどの考慮を払うこと。この2番目の動物種では完全な毒性評価を実施して適切な開始用量を確認する必要はない。「safe passage」試験または評価と呼ばれるこれらの試験は用量-反応性、一般状態、臨床化学および血液学の限定的な評価で実施される。

一般に、開始用量に関する動物種間の比較は体表面積に基づいて行わなければならない。動物種間の $\text{mg}/\text{m}^2$ スケールの例外は、たとえば薬剤が局所適用される場合で、他のガイダンスで述べられており抗悪性腫瘍薬においても等しく適用される。

開始用量については付録2でさらに詳細に述べられている。

抗悪性腫瘍生物製剤では、第1相試験の最初の開始用量として毒性が最小薬理有効量の選択を相殺する観点から「ヒトにおける初回」投与は、柔軟な意志決定プロセスによる。場合によっては、動物において軽度の毒性を生じる低用量が臨床試験における開始用量を確立する上において十分であることがある。複合毒素のような顕著な例外はあるが、生物製剤は動物所見と初期臨床用量に基づいて高い安全性を示すことが多い。動物実験から導かれた用量に基づく低い安全性は、癌などの重篤で生命を脅かす疾患には十分であることがある。

## 2. 臨床試験における投与量の漸増と最高用量

一般に、非臨床データは癌患者の臨床試験において検討される投与量の漸増や最高用量を制限しない。しかし、動物における毒性が強く毒性の発現を確かめるために利用できる先行マーカーがない場合や、動物試験ではMTDに達しない場合（吸収の飽和、製剤の溶解度、生物製剤では薬理活性など）があり得る。また、非臨床試験では急勾配の用量-反応曲線が得られることがある。これらの例では緩やかに漸増することが好ましい。投与量の漸増を制限することに対するひとつの例外は、スポンサーが毒性試験で適切な最初の臨床開始用量として判定された用量よりはるかに低い用量を検討することを選択した場合（薬物動態評価、免疫調節作用など）である。この場合、スポンサーは毒性試験で決定された開始用量まで速やかに増量することができる。生物製剤では $C_{\text{max}}$ やAUCあるいは必要に応じて投与した量において観察された非臨床所見に基づいて初期臨床試験における最大用量を制限することを考慮すべきである。この場合は適切な安全マージンを設けなければならない。

## 3. 剤形の変更

承認済みの薬剤でより広く行われる変更は溶媒の変更、粒子径分布に影響を及ぼすリポソーム化または蛋白結合型やその他新たな剤形化などがある。剤形の変更は薬剤の溶解度や消化器系からの吸収を左右する、半減期を延長させる、薬剤の組織分布が変化するようにデザインされ、その目的は毒性の抑制、有効性の向上またはその両者である。これらの変更の開発をサポートするためには、これらの剤形の変更が薬物動態および生体分布パラメータに影響を及ぼす可能性を考慮しなければならない。提案された変更をサポートする情報を提出するためには少なくとも1種類の毒性モデルに限定された試験、完全な臨床化学検査および病理組織学的検査（IV、A.6参照）を含む、を実施しなければならない。

安全性を支持情報がほとんどない新規賦形剤を製剤中に含める場合は、スポンサーはその賦形剤の有害作

用に関する情報を提出しなければならない。この情報は単一の構成要素としての賦形剤の安全性を評価するために実施された試験から得られると考えられる。あるいは、この情報は重要な毒性試験内で賦形剤単独群を用いた試験から得られると考えられるが、賦形剤に関連する毒性を適切に評価するためには無処置群（生理食塩液など）も用いるべきである。賦形剤単独群で用いられる投与量はその薬剤の推奨条件に基づいて選択し（セクションIV.A.2参照）、それによって適切な安全マージンを示すこと（セクションIV.C.1参照）。開発の進行とともに賦形剤単独群と無処置群を用いたすべての重要な非臨床試験を実施して賦形剤に関連した毒性を評価しなければならない。余命延長（2年超）条件では、その他の箇所でも述べられている賦形剤の完全な毒性評価を実施しなければならない。

通常、1種類の塩を他の塩と置換する製剤の変更には追加の非臨床試験は必要とされない。

#### 4. 投与経路の変更

投与経路の変更をサポートする追加の非臨床試験は、その変更によって最も影響を受けることが予測される臓器を評価するようにデザインしなければならない。投与経路の変更をサポートするためには限定的な試験で十分であるが、その理由を示さなければならない（以前の試験と比較した新しい経路による薬物動態分析など）。たとえば、静脈内投与から経口投与に変更する場合は、非臨床試験により特に肝臓や消化器系などの暴露の増加が予測される臓器を重点的に評価しなければならないが、全身暴露が増加しない場合は全身毒性の全般評価は必要ではない。最初の非臨床試験においてこれらの臓器で認められた毒性を変更後と比較しなければならない。以前の試験における既知の毒性を確認するか、目的とする臨床試験をサポートするため、その試験は適切な用量と投与期間を用いて実施しなければならない。新しい部位で毒性、または毒性用量での反応に有意な変化が認められた場合には完全な一般毒性評価が必要になる（上述した2種類の動物種による完全な病理組織学的検査）。

静脈内投与や経口投与のような速やかに全身暴露に至る投与経路からのデポー投与や臓器灌流のようなより局所的な暴露に至る経路に変更した場合、通常、この変更の結果を評価するための非臨床毒性試験が新たに必要になる。すべての場合において、全身毒性と局所毒性の両者を検討する必要がある。最初の投与経路と変更予定の投与経路による薬剤の薬物動態評価を提出しなければならない。新しい投与経路による新たな非臨床試験においても投与部位の損傷や臓器損傷の差などの毒性を注意深く評価しなければならない。適切な動物種を選択する際は、ヒトの生理との類似性を考慮しなければならない。投与経路が異なると、薬剤に対する局所および全身暴露を左右する剤形や薬剤濃度、投与速度、投与容量の変更が必要になると考えられる。多くの場合、これらの差を評価するためには1種類の動物種で十分である。試験デザインは変更予定の投与経路による開始用量を適切に選択できるものでなければならない。

#### 5. 点滴時間の変更

臨床試験における点滴時間の明らかな変更をサポートするために非臨床試験が必要とされるかもしれない。このような試験は、その変更によりC<sub>max</sub>またはAUCが有意に変化するために毒性の性質や強度が変化することが予測される場合に特に重要である。追加の試験が必要になるひとつの状況は、非臨床試験で用いられた点滴時間の長さが薬理学的標的発現の変化や、薬剤が誘発した薬物代謝の変化を扱う上で適切でない場合である。もう一つの例として急速投与で実施された非臨床試験において、臨床試験ではヒトにおけるより長時間の点滴が検討される場合である。この場合、臨床での点滴の変更をサポートするには、通常、変更される点滴速度と時間を用いた1種類の動物種における1件の非臨床毒性試験が適当である。

状況によっては、臨床における点滴時間の変更は新たに非臨床試験を実施することなく安全に実施できることがある。たとえば、臨床における目標が点滴時間を24時間から8時間に短縮することであった場合、24時間点滴で安全に投与される用量の1/3を8時間で投与するのは安全と考えられる。したがって、第1相試



験では8時間点滴での投与量は利用できるデータ（動物など）に基づいて適切な増量法を用いて増量することができる。すでに安全であることが確立されている投与量を、より長時間をかけて投与するために点滴時間を延長するのは最高血清中薬物濃度が低下するので、通常は安全であることが予想される。それから投与量を再度通常の第1相試験条件まで増量すれば、新たに非臨床試験を実施する必要はない。

## 6. 薬剤の併用

### a. 治療効果を有する2種類以上の薬剤の併用

一般に、進行性癌患者の治療を目的とした薬剤の安全性を評価するために、薬剤の併用を検討する毒性試験を実施する必要はない。薬剤は別々の一般毒性評価において個別に十分試験されていることが予想されるからである。単一の薬剤のみの毒性を併用薬剤の毒性と比較する試験は、特に薬物動態または薬力学的相互作用が予想される場合は必要と考えられる。2種類の被験薬を併用した場合の安全性評価は一般毒性試験、あるいは少数の患者に1種類または両薬剤を最初に減量投与して投与する小規模臨床試験で得られる可能性がある。この場合、最も明確な毒性を有する薬剤を標的レベルまで増量することが勧められる。単一の薬剤のみに関する情報は、併用試験を実施する前に提出しなければならない。

薬剤併用での非臨床試験は、被験薬の治療的価値を追加し、承認済みの薬剤の薬物動態や安全性、有効性を損なわないことを確認するため、特定の適応症について既知の治療効果を有する薬剤と未承認薬剤を併用することを正当化するために必要かもしれない。この例では既知の治療効果を有する薬剤を標的レベルで投与し、被験薬を増量することが期待される。

スポンサーは薬剤併用に関する試験を実施する前に、適切なモデル系と試験デザインについて考察することが奨励される。

### b. 治療薬と調節薬の併用

薬剤それ自体には効果がないが、他の化学療法薬の効果を増強する新しい薬剤が開発されている。本ガイドランスの目的に従い、このような作用を有する薬剤を「調節薬」と称する。これらの薬剤の例として、細胞周期チェックポイント阻害薬、流出ポンプ（P-糖蛋白など）阻害薬、化学および放射線感作薬などがあげられる。調節薬と治療薬に関する試験の多くは詳細に試験された、あるいは承認済みの治療薬が用いられることが予想される。

時には調節薬を単独投与すると患者には治療効果がないにもかかわらず、毒性が認められることがある。あるいは毒性よりもエンドポイントに基づいて、たとえば生物学的至適濃度になるように臨床用量を選択する方が適切である場合もある。想定治療濃度を問わず、調節薬の標準的な毒性評価は実施しなければならない。化合物に効果はほとんどなく、単独では毒性が認められる場合であっても、2番目の化合物の反応を左右する場合、毒性のない化合物と毒性を有する化合物を併用するとリスクがもたらされるかどうかを評価するための併用試験が必要になることがある。この事実は毒性に関するある程度の評価が加えられた適切に構成された薬理試験から得られると考えられる。たとえば、薬剤の用量を制限する毒性として心血管系または神経系に対する毒性を有する場合、薬理試験または安全性薬理試験でこれらのパラメータを評価することにより、別の毒性試験を実施する必要性を軽減する可能性がある。化合物（蛋白ポンプ阻害薬など）が化学療法薬の薬物動態に影響を及ぼすことが予測される場合は薬物動態の非臨床評価を実施すべきである。この評価はこれらの併用によってもたらされる毒性を理解する上で有用である。

抗悪性腫瘍薬と調節薬の併用における開始用量の選択と増量法にはいくつかのアプローチがある。ひとつのアプローチは比較的高用量（または有効濃度）の調節薬を用い、抗悪性腫瘍薬を増量していく方法である。2番目のアプローチは比較的高用量の抗悪性腫瘍薬で投与を開始し、調節薬を増量していく方法である。抗悪性腫瘍薬が検討中の疾患に対して有効であることが知られている場合は2番目のアプローチが

好まれる。非臨床試験は、調節薬の存在下と非存在下における抗悪性腫瘍薬での所定の用量での毒性の比率を調べることによっていずれのアプローチでも用量選択を導くことができる。併用するための至適投与量の比率を設定するための推奨できるエンドポイントは通常、骨髄抑制などの重度な毒性の直接的指標、薬物動態評価あるいは疾患動物モデルにおける有効性などが含まれる。抗悪性腫瘍薬の投与量の調節は初期臨床試験結果から導かれる。

非臨床試験で調節薬単独または併用の反復投与（予定の臨床スケジュールと類似の投与）で薬剤の蓄積または蓄積毒性が生じることが示唆される場合は、併用投与に先立つ調節薬単独での臨床試験において追加の投与時点（数日または数サイクル、必要に応じてさらに長期にわたり）について検討しなければならない。

## 7. 小児集団における試験

小児患者を対象に試験する多くの薬剤における一般的な方法論は、最初に成人集団におけるMTDを明確にし、最初の小児試験ではその用量の数分の一で評価する方法である。小児患者を対象に試験される、このアプローチに従わない薬剤については毒性試験を実施し、本ガイダンスの別の箇所に記載した適切な開始用量の評価を行わなければならない。この集団で既知の毒性（アントラサイクリン誘発心筋症など）を有するクラスの薬剤については若齢動物を用いた試験を考慮しなければならない。

## 8. 薬物代謝物の評価

### a. 薬物の代謝物

（プロ）ドラッグで観察されている毒性を回避するための新しい治療剤として、以前に試験された薬剤の活性代謝物が研究されている。いくつかの例（以前の臨床試験において代謝物の暴露が広範で、臨床および非臨床試験でよく試験されている場合など）では、代謝物の適切な開始用量を決定するためにスポンサーはプロドラッグと活性代謝物に関して以前の非臨床および臨床経験に基づいて安全性を証明できると考えられる。この場合、その代謝物が以前に試験された（プロ）ドラッグと同じ投与経路と同様の投与スケジュールで投与されるのであれば、限定的な非臨床評価で十分と考えられる。活性代謝物の一般毒性試験は1種類以上の動物種を用いて実施し、試験にはプロドラッグ投与の別の群を含み、薬物動態評価を行い、安全性評価を補助できるものでなければならない。代謝物が（プロ）ドラッグと同じ投与経路、同じ投与スケジュールで投与されない場合、または代謝物が薬物動態パラメータに影響を及ぼすように製剤改良されている場合は、新規分子薬剤と同様の標準的な一般毒性評価を実施しなければならない。（プロ）ドラッグの試験で代謝物-関連作用が適切に扱われている場合は、追加の非臨床試験（生殖毒性、遺伝毒性、がん原性試験など）は必要ではない。

### b. ヒト特異的/主要代謝物

多くの抗悪性腫瘍治療薬では、薬剤は投与を制限する毒性が認められる用量まで動物種とヒトに投与される。いくつかの例で安全性試験では認められていない代謝物がヒトで同定されている。これらの薬剤では代謝物は全般的毒性プロファイルに対する重要な関与はないと考えられるため、別途、一般毒性評価を実施する必要はない。親化合物が胚・胎児および生殖毒性試験、*in vitro*および*in vivo*遺伝毒性試験およびがん原性試験（必要な場合）での評価において陽性であると考えられた場合は、代謝物に関する別の試験は必要ではないと考えられる。

### c. 生物製剤

通常、生物製剤の代謝物の試験は必要ではない。

## 9. 不純物の評価

不純物の同定は既存のガイドラインに従って実施することが期待される。不純物が既存または開発中の規

格値を超えていた場合は、スポンサーは生命を脅かすことのない適応症に用いられる製剤の規格値を超えて同定された各不純物の規格値設定の妥当性を示さなければならない。不純物にはまったく治療効果は期待されず、不純物の規格値は無視できるリスクに基づいており（たとえば癌の生存期間へのリスクの上昇は遺伝毒性を示す不純物で $1/10^5$ または $1/10^6$ である）、特に現存する治療薬の多くはDNAを損傷するようにデザインされており、あるいは二次発がんを誘発することが既知または疑われているので、そのような規格値は病期の進行した患者を治療するための抗腫瘍薬には適切ではないことが認識されている。スポンサーは、適切に除去できる不純物に患者が不必要に暴露されないことを努力して明らかにしなければならない。

#### D. 特殊な治療薬について考慮すべき事項

##### 1. 抗体結合体などの特殊な薬剤の投与

特別なドラッグデリバリーシステムは、毒性物質を全身暴露から隔離して腫瘍をより直接的に標的とするアプローチである。本セクションでは、薬剤とは、カプセル製剤/薬物と結合した製剤/生物学的製剤を指す。特別なドラッグデリバリーシステムの製剤の例として、リポソームカプセル封入薬；蛋白や脂質、糖などと結合した薬剤（抗体結合薬など）；その他の新しい剤形などがある。一般毒性試験（および必要に応じて、その他の安全性試験）から製剤に関する情報（リポソーム含有製剤、抱合抗体など）が得られ、薬剤（薬物）および個々の成分（空のリポソーム；抗体とリンカーなど）の毒性を評価しなければならない。非結合/非カプセル化薬剤の投与量は製剤の高用量投与群と同等であり得る。この投与量は毒性が高いため、投与量をMTDまで下げなければならない。動物種およびヒト血漿中での薬剤の安定性が提出されなければならない。薬物動態評価は薬剤および非結合/非カプセル化化合物の両者を評価しなければならない。スポンサーは毒性試験において免疫反応誘発能も検討しなければならない。スポンサーはこれらの製剤に関する試験を実施する前に、利用可能なガイドラインを参照することが奨励される。

特別なドラッグデリバリーシステムに関するヒトを対象とした試験に先立つ試験は2種類の動物種で実施し、適切な用量-反応評価を行わなければならない。新規分子に関しては、スポンサーは通常、1種以上の動物種について非結合/非カプセル化化合物の追加投与群を設けて用量反応を確認しなければならない。非結合/非カプセル化化合物の安全性に関する情報が得られると考えられる場合、薬剤単独のより限定的な試験で十分と考えられる。

場合によっては結合体の標的（たとえば受容体）を有する動物種は1種類しか得られないことがある。最初の臨床試験をサポートする2番目の動物種における結合製剤の試験はケース・バイ・ケースで差し控えてもよい。

最も適切な動物種（分子標的を有する動物種）を用いて既存の方法（mg/kgまたはmg/m<sup>2</sup>換算でSTD<sub>10</sub>の1/10またはHNSTDの1/6）により製剤についての薬剤の臨床開始用量を設定しなければならない。利用できる情報からこの用量が許容できない場合は、他のアプローチを用いて初期開始用量を設定することも考え、2種類の適切な動物種を用いて薬剤の長期毒性試験を実施しなければならない。2番目の動物種を特定できないか、短期試験で新規の毒性が確認されず、非結合/非カプセル化化合物（有毒物質）が以前に十分に試験されている場合には、2番目の動物種による毒性試験は必要ではない。しかし、このアプローチの妥当性を示さなければならない。

非結合/非カプセル化薬剤が遺伝毒性試験または生殖毒性試験で陽性であった場合は、安全性評価に関する十分な情報が存在するのでこれらの試験は必要ないと考えられる。

##### 2. ホルモン剤

ホルモン剤にはエストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲン、副腎ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホル

モンなどの天然ホルモンの作動薬または拮抗薬として作用する薬剤が含まれる。ホルモン剤それ自体ではないが、アロマトラーゼ阻害薬もホルモン薬の多くの特徴を共有しており、本セクションのコンセプトはこのクラスの化合物にも適用される。これらの薬剤の作用機序は、その抗ホルモン作用の多くは主要な結合部位から若干離れて発現される点で他の抗悪性腫瘍薬とは大きく異なっている。これらの作用は化合物が存在する時間よりはるかに長期にわたって持続することもある。

薬剤を毎日投与する標準的な28日間毒性試験は、病期の進行した癌患者における小規模試験、第1および第2相臨床試験を通常サポートする。生存期間が延長したと考えられる患者ではより長期間の投与による臨床試験が計画されるので、追加の非臨床試験は通常、毒性試験の期間は少なくとも臨床試験と同程度の長さ、あるいは6ヵ月以内の標準的な方法に従って実施される。これらの薬剤は一般に長期間にわたって使用されるので、完全な一般毒性評価は臓器系に対する長期の作用に焦点を当てる必要がある。一般毒性に加えてこれらの薬剤では雌雄動物を用いた生殖能に対する影響を含む生殖毒性、発生毒性試験および出生前ならびに出生後の発生に関する完全な評価を実施しなければならない。

ホルモン剤とアロマトラーゼ阻害薬は性特異的な適応症または閉経女性のみを対象として開発されることが多い。しかし、雌雄動物について非臨床試験を行うことにより、対象とする投与集団と同性の動物では隠蔽される可能性のある薬剤の主ホルモン作用とは無関係な毒性を検出することが可能になる。ある種の薬剤の生殖器以外の臓器に対する毒性や感受性、代謝における性差は動物種間で相関しないと考えられる。これらの薬剤を雌雄動物で試験することで、薬剤の使用に伴う毒性の全特性が得られる可能性が高く、したがってこれらの薬剤を試験するための推奨アプローチである。

エストロゲンの作動薬や拮抗薬の多くは構造的または薬力学的にジェチルスチルベストロール (DES) と関連しており、子宮内暴露されたヒトにおいて生殖器官の悪性腫瘍と異常を誘発することが知られている。したがって、DESと構造的に類似した化合物の新生仔および若齢動物における生殖器官異常誘発性に関する試験は重要と考えられる。このような試験は通常、げっ歯類新生仔に3～5日間投与後の生殖器官の発達に焦点が当てられ、腺疾患などの病理の観察が行われる。抗エストロゲン薬の投与によって誘発された細胞形質変換におけるDNA損傷の関与を試験するため、放射能標識体を用いた試験あるいはその他の適切な試験によりエストロゲン、またはその誘導体で処理した培養細胞におけるDNA付加試験を実施しなければならない。

### 3. DNAと直接相互作用がある薬剤

DNAと直接相互作用する薬剤および一般毒性試験で評価される分裂周期の速い細胞に毒性を有する薬剤は、胚・胎児毒性を検討する試験を実施する必要はないと考えられる。これらの薬剤は、ICHで述べられているように複数の菌株で変異原性や遺伝毒性に関する複数の試験で染色体異常誘発性を示すと思われ、一般に分裂周期の速い細胞に対して有毒である。このように、治験薬と類似の作用機序を有する化合物の発生に対する影響に関する情報ベースが存在する。この場合、スポンサーは当局に製剤ラベリングの勧告について請求しなければならない。

### 4. 免疫反応調節薬

癌細胞に対する免疫反応を調節する（作動薬／拮抗薬；刺激薬／抑制薬など）いくつかの治療薬は、MTDより有意に低い濃度でその作用を示す。免疫調節物質に対するいくつかの生物学的反応は種特異的であると思われ、ヒト以外の試験動物では反応を示さないか、異なる反応を示すと考えられる。しかし、非種特異的毒性は免疫系の調節と直接の関連性なしに生じることがある。したがって、これらの非種特異的毒性を検出するために実施される標準的な安全性評価は重要である。毒性試験に加え、作用機序に関する知識も免疫反応調節薬の安全性評価および開始用量の選択に寄与する。癌を治療するために用いられる他の多くの薬剤と

異なりこれらの薬剤は期待される活性についてベル型の用量反応曲線を示すことがあるので、適切な免疫反応の測定と一般毒性エンドポイントを組み合わせた試験が特に有用である。したがって、有効治療範囲を超えない開始用量を用いることは特に重要である。第1相試験の初期に投与されることの多い低用量では免疫反応調節薬の血漿中濃度が低すぎて、従来の薬物動態試験が不可能になることがある。この状況では動物データと相関し、有効濃度に到達していることを証明するために利用できる臨床効果の評価が可能な生体マーカーの開発は特に有用と考えられる。

#### 5. アンチセンス、アプタマー、siRNAその他のオリゴヌクレオチドを主体とする治療薬

オリゴヌクレオチド製剤(OND)の非臨床開発における重要な考慮点として、種特異性およびある毒性に対する感受性が知られている。初期安全性評価では、これらの製剤の毒性を2種類の動物種(げっ歯類および非げっ歯類)を用いて検討しなければならない。初期および長期安全性評価には適切な非げっ歯類としてサルが用いられることが多く、ヒトにおける補体活性化を予測する上ですぐれていると考えられている。他の非げっ歯類の使用も考慮できるが妥当性を検討しなければならない。

ヒトにおいてのみ発現する遺伝子を標的とするOND、または動物種に標的遺伝子は存在するがその配列がヒトとは異なっているONDでは、非臨床毒性試験では標的遺伝子を介さない毒性が得られるのみである。一般にIND申請ではヒト標的遺伝子と動物種のそれとの間の配列比較を提出しなければならない。OND薬剤の標的配列に依存した毒性は、動物種の標的遺伝子の配列に相補的なONDを有する動物種で評価できると考えられる。選択した動物種が標的遺伝子発現の予測される阻害に由来する毒性の適切なモデルと考えられる場合は、1種類の動物種の検討で十分である。OND薬剤の標的配列に依存した毒性は毒性試験にセンスおよびスクランブルOND群を追加することでさらに分析できると考えられるが、これは安全性の評価には必須ではないと考えられる。配列特異的作用に対する懸念を扱う別の戦略も考えることができる。ホスホロチオ酸オリゴヌクレオチドについては、ICHガイドラインに記載された標準的な遺伝毒性試験は有用でないと考えられるので、必要に応じて標的的特異的遺伝毒性も検討しなければならない。

最も適切な動物種のすべての投与群について補体活性化および凝固パラメータに対するONDの作用を評価することが特に重要である。点滴投与する場合、血中濃度関連毒性を観察する可能性を最大にするため、点滴時間はヒトで予定されている時間と同じか、または短くすること。臨床開始用量は最も適切な動物種における試験に基づいていることが期待される(たとえば、非げっ歯類におけるHNSTDの1/6)。現行のガイドラインに従い、 $\text{mg}/\text{m}^2$ ではなく $\text{mg}/\text{kg}$ に基づいて臨床開始用量の種間外挿を得ることは考えられるが、これはケース・バイ・ケースでスポンサーはその妥当性を示さなければならない。

現在、当局のアンチセンス・オリゴヌクレオチド以外のオリゴヌクレオチド製剤に関する経験は限られている。これらの製剤は他のオリゴヌクレオチド製剤と同様に2種類の動物種で評価しなければならない。この新しいクラスの化合物に特異的な毒性をさらに探索しなければならない。

#### 6. 植物性薬剤および栄養サプリメント

植物性製剤には植物性原料、藻類、肉眼で見える真菌類あるいはこれらの混合物が含まれている。植物性薬物は天然資源に由来する高度に精製され(パクリタキセルなど)、遺伝的または化学的に修飾された(組換えテクノロジーやクローニングによる)物質を含んでいない。これらの薬剤に使用歴を示す文書があり、製剤は米国内で自由に販売され、植物性薬物として一般に推奨されているレベルで試験されているのであれば、初期の治験には通常、非臨床薬理試験または毒性試験は必要ではない。しかし、INDにはその由来の適切な分析および調製法が記載されていることが期待される。その植物性製剤が疾患に対する効果を評価するために試験されるのであればINDは必要である。植物性製剤に関する非臨床および臨床経験は重要であり、審査と規制の考察のためすべての信頼できるデータを提出することが奨励される。植物性薬剤の販売承認のため

に必要な有効性と安全性は、他のガイダンスで記述されている同じ適応症を有する従来の化学薬品と同じである。

#### 7. 光線力学療法

光線力学療法（PDT）では通常、高度に結合された、すなわち着色された薬剤を全身投与し、ついでレーザー可視光線で腫瘍組織を局所照射する。このプロセスにより腫瘍と正常組織を破壊するラジカルが生成される。このようにPDTでは2種類の処置、すなわち薬物の投与とレーザー光線の照射が行われるので、薬物と光線両者の適切な用量を求めるため2種類の毒性試験が必要である。全身投与される薬物とまったく同様に、最初に、標準的なGLP毒性試験により照射を行わない場合の化合物の毒性が判定される。これらの試験における最大用量は、必ずしも致死的不是ではないが重要な毒性を引き起こす上で十分な量でなければならない。げっ歯類を用いた試験により、剖検時にすべての主要臓器において剖検および病理組織学的検査による毒性をともに記録しなければならない。また試験により組織内部に認められた色素の沈着も記録しなければならない。通常、動物施設の照明を弱めるか、動物ケージにカバーを掛けなければならない。高用量のPDT薬物投与後に正常な照明に暴露すると、暴露された動物の皮膚、特にげっ歯類の尾および耳に重度の損傷を生じることがある。PDTの臨床試験では通常、薬物は単回投与、または薬物の完全消失が保証されるほど長時間の間隔で数回投与されるので、初期の治験をサポートするには通常、単回投与による非臨床毒性試験で十分である。2セット目の毒性試験では薬物-光線併用の全用量を規定しなければならない。そのため、試験動物の皮膚を剃毛または除毛した後、動物に毒性のない全身用量のPDT薬物を投与する。その後、暴露した皮膚に、通常は均一な孔の開いたマスクを介して臨床で用いられる予定の種々の線量の光線を照射する。総線量は光線強度と暴露時間の両者の関数である。薬物と光線両者の安全な開始用量を推定するためには、薬物の用量と光線の線量を変動させる全用量測定実験から得られた情報が必要である。腫瘍の照射を行う動物モデルの腫瘍移植試験においても光線と薬物の適切な用量を求めることができる。光線と薬物の両者を用いる実験では3番目のパラメータ、すなわち薬物の全身投与と光線の照射との間の適切な時間間隔も決定しなければならない。いくつかの所見からある腫瘍組織は身体が血漿や正常組織からPDT薬物を除去するほど速やかには薬物を除去しないことが示唆されており、したがって薬物の投与後直ちに光線を照射するのは必ずしも最適ではない。ここでは血漿および可能であれば腫瘍からの薬物消失に関する薬物動態試験と毒性試験または腫瘍移植試験を併用して実施するのが最も有用である。PDT薬物の非臨床試験により、臨床研究者が薬物投与後に患者が光線、とりわけ明るい日光への暴露を避けるために必要な時間を推定することも可能になる。

#### E. 臨床開発に関連した試験実施時期

以下の表は、スポンサーが臨床開発プログラムに関連した試験計画を評価することを補助する目的で示す。

表 2：薬物の非臨床試験実施時期に関する勧告

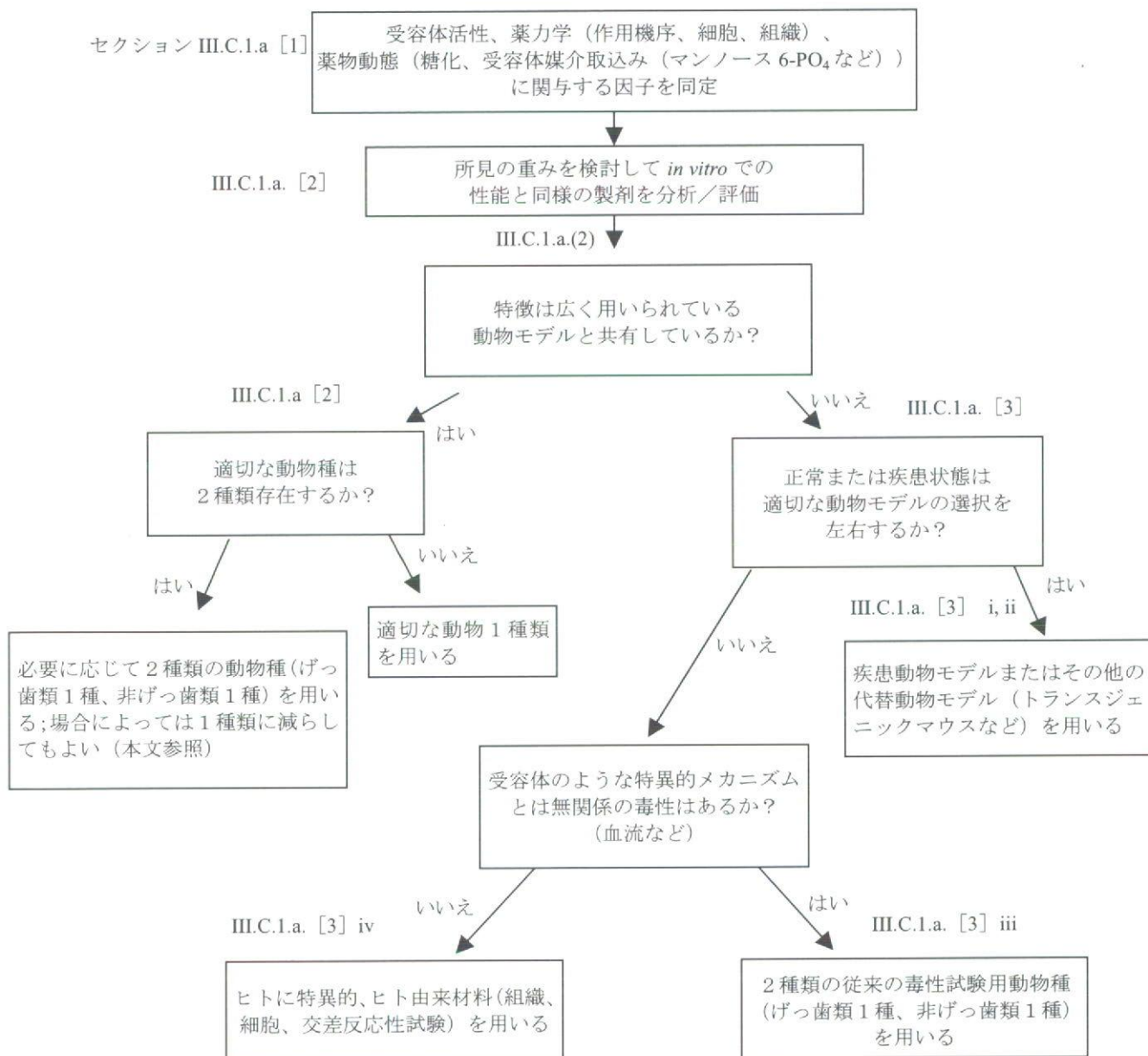
	第1相	第2相	第3相	NDA
薬理／薬力学	推奨			申請と同時に提出
薬物動態	推奨； 一部の製剤クラスで必要			申請と同時に提出
安全性薬理	単独の試験は有用であるが、必要ではない；臓器系の評価を概要で論じること			
毒性	28日間まで	長期試験を開始	第3相試験開始前に長期試験を提出	患者集団に応じて3～6ヵ月まで
遺伝毒性				ICHガイドラインによる組み合わせ試験を申請と同時に提出
生殖毒性				申請と同時に提出
発癌性				必要に応じて申請と同時に提出

表 3：生物製剤の非臨床試験実施時期に関する勧告

	第1相	第2相	第3相	NDA
薬理／薬力学	INDと同時に提出			申請と同時に提出
薬物動態	単回投与薬物動態試験を推奨；トキシコキネティクスを反復投与毒性試験に組み込む	必要に応じて適合性の評価	必要に応じて適合性の評価	申請と同時に提出
安全性薬理	必要に応じて反復投与毒性試験に組み込む			申請と同時に提出
毒性	28日間まで+回復期間	13週間試験を開始	第3相試験開始前に13週間試験を提出	患者集団に応じて6ヵ月間まで
免疫原性	急性および反復投与毒性試験に組み込む	反復投与毒性試験に組み込む	反復投与生殖毒性試験に組み込む	申請と同時に提出
遺伝毒性	通常不要			必要に応じて申請と同時に提出
生殖毒性				必要に応じて胚・胎児試験を申請と同時に提出、または市販後調査として提出（第4相）
発癌性				通常不要
腫瘍促進				必要に応じて製剤毎申請と同時に提出
組織交差反応性* *モノクローナル抗体製剤のみに適用	ヒトおよび適切な動物種 INDと同時に提出			申請と同時に提出

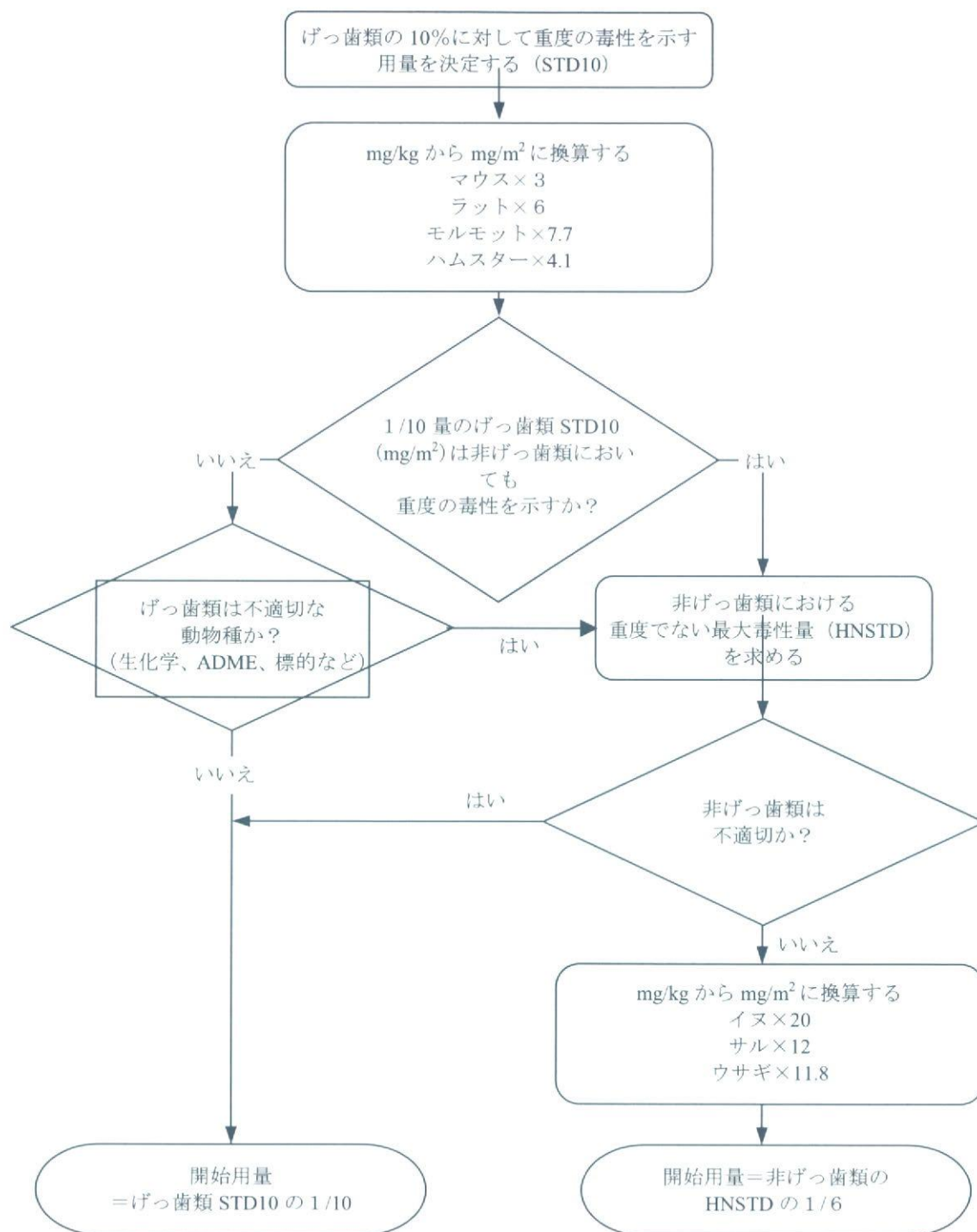
\* 注意：非結合mAbについては、ヒト組織交差反応性試験陰性（正常ヒト組織に対する結合が認められない）の場合、非臨床試験の範囲に追加の毒性試験は必要ではない。

付録 1 : 適切な動物モデルの選択





付録2 抗悪性腫瘍薬の開始用量を設定するための一般的アプローチ



#### 〔別添4〕抗癌剤の前臨床評価に関する指針に対する通達

EU医薬品委員会（CPMP）、欧州医薬品評価庁ヒト用医薬品評価部門

ロンドン、1998年7月23日

CPMP/SWP/997/96

安全性作業部会（SWP）における討議	1996年12月
CPMPへの伝達	1996年12月
コンサルテーション用の発表	1996年12月
コメントに対する最終期限	1997年3月
安全性作業部会における討議	1997年11月 1998年6月
CPMPによる最終承認	1998年7月
施行日	1999年1月

#### 抗癌剤の前臨床評価

##### 1. 緒言

###### 1.1 指針の目的

本指針の目的は、新抗癌剤の薬力学、薬物動態および毒性学的特性に関して前臨床試験から入手できると考えられる前臨床データで、第I相（ヒト薬理学）、第II相（治療探索）および第III相（治療確認）臨床治験および市販申請に関連するものを定義することである。

さらに、本指針は不必要な試験を避ける目的もあり、安全性を損なわずに新開発抗癌剤を臨床治験に可能な限り早期に導入することを可能にするものである。

本指針に対する通達は、修正された理事会指令（Council Directive）75/318（EEC）で定められた一般要件に照らして解釈すること。申請者はNote for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals（医薬品のヒト臨床試験実施のための非臨床安全性試験に関する指針に対する通達）（CPMP/ICH/286/95）も参照すること。

###### 1.2 指針の範囲

本指針は、主として腫瘍細胞に直接的な作用を及ぼすと推測される細胞傷害／細胞増殖抑制薬に関係するものである。本指針は単剤治療の開発に焦点をあわせている。抗癌剤併用の臨床開発を支援するためには、薬力学、動態および毒性学的な相互作用を検討するための前臨床試験が推奨される。

本指針は、第I、IIおよびIII相臨床試験および市販承認前の薬力学的検討に対する推奨事項および毒性試験に対する必要要件を作成することを目的とする。必要に応じて、前臨床および臨床試験の所見に基づいて、追加試験が必要とされる場合がある。

##### 2. 主要な薬力学の特徴付け

第I相試験前に、作用機序、耐性、およびスケジュール依存性ならびに*in vivo*での抗腫瘍活性の予備的な検討が行われるべきである。必要に応じて、第II相およびIII相試験と平行して、これらの特性をさらに検討するべきである。

## 2.1 *In vitro*試験

*In vitro*試験の主な目的は、試験物質に関する作用機序の情報を得ること、および活性プロファイルを明らかにすることである。

### 2.1.1 活性プロファイルおよび作用機序

適切に選択した細胞株のパネルで種々の濃度の新医薬品の活性を測定して、各細胞株に対するIC<sub>50</sub>濃度を特定することにより、医薬品特異的な活性プロファイルが得られる。そのプロファイルを標準医薬品のプロファイルと比較することにより、新医薬品の活性が標準医薬品と同様かまたは無関係かを分類できる。

特定の標的構造が示される場合は、可能ならこの構造を様々なレベルで発現する細胞株を検討すること。

遺伝子型および生化学に関して十分に特徴づけられた細胞株の使用が推奨される。

選択した試験のパネルを正当とする理由を示し、以下のパネルを考慮すること：

- 異なる増殖速度を持つ細胞株
- 異なる発育特性を持つ細胞株（例えば、固形および血液系）
- 一般的な医薬品感受性および一般的な耐性を示す細胞株
- 特定の耐性表現型／遺伝子型を示す亜株を持つ細胞株

標準物質に対する感受性、遺伝子型、生化学および「分子標的」に関して十分に特徴付けされているNCI細胞株スクリーニングのような細胞株のパネルの使用も認められる。

### 2.1.2 耐性機序

作用機序の検討と平行して、対応する耐性機序に関するプロファイル（例えば、P糖蛋白／多剤耐性蛋白／グルタチオンの過剰発現、トポイソメラーゼIおよびIIの変化）を得ることができる。

認められた耐性は、耐性調整物質（resistance modulating agent）によるその回避が検討される。新医薬品を細胞株へ長期曝露することによる耐性誘導の可能性の検討、および耐性機序のさらなる特徴付けが推奨される。

交差耐性の存在の可能性を確認するために、新医薬品の評価と平行して、標準医薬品の細胞検査パネルにおける活性の評価を行うことが推奨される。

### 2.1.3 曝露時間および細胞周期依存性

適切な投与スケジュールを選択するための支援として、医薬品活性の総暴露量をAUCとした時間依存性および新医薬品の細胞周期依存性の試験が推奨される。増殖細胞および非増殖細胞での試験が推奨される。

### 2.1.4 疾患特異的活性

適切な方法を用いることにより、異なる診断グループを代表する患者からの新鮮な腫瘍サンプルを用いて、活性プロファイルの検討をさらに進めることができるかもしれない。

## 2.2 *In vivo*試験

*In vivo*試験の主な目的は、抗腫瘍活性、治療係数およびスケジュール依存性に関してさらなる情報を得ることである。

動物での試験は一般的にげっ歯類、主にマウスを用いて実施し、可能な場合は、薬物動態／薬力学的なヒトとの違いの可能性に十分な考慮を払う。適切な動物モデルの選択（動物種、系統および腫瘍のタイプなど）は、抗癌剤の特性と予定されている治療適応症および種々の腫瘍細胞株の反応性に関する利用可能な情報により決まる。免疫不全マウスに接種したヒト細胞株の移植片または免疫が保たれているげっ歯類に移植した腫瘍細胞株に対し、抗癌剤を試験することもある。試験に用いた腫瘍細胞のタイプ、腫瘍による負荷および動物における疾患の進行（例えば、転移）を考慮する必要がある。

投与経路および投与方法は予想臨床投与スケジュールにできる限り近いものとする。

有効性の評価に対する適切な基準は、腫瘍の成長、生存期間および寛解または治癒の程度などである。

### 3. 毒性の評価

毒性試験の主要な目的は以下のとおりである。

- 第I相試験（3.3項を参照）の開始用量を規定するために使用する最大耐量（おおよその最小致死用量に基づくMTD）を定めること。
- 第I相試験における用量増加および治療期間を裏づけるために、薬物曝露と「投与周期」に関して生命機能に対する影響および標的臓器毒性を特定すること。

#### 3.1 安全性薬理

新作用機序の化合物については、第I相試験開始前に、安全性薬理データ（例えば、呼吸器系および心脈管系への影響）の評価が行われていなければならない。

#### 3.2 薬物動態／トキシコキネティクス試験

前臨床試験で用いる動物種におけるMTD付近の用量での限定された動態パラメータ、例えば最高血漿中濃度やAUCの評価は、第I相試験時の用量増加に役立つ。動物におけるADMEに関する情報は、通常は第II/III相試験前に必要とされる。

#### 3.3 単回投与毒性試験

臨床使用に想定した投与経路および剤形を用いて、重度の毒性症状または死亡が生じる用量段階の評価（limit dose approach）をげっ歯類で実施する。

マウスで予備的な用量設定試験を実施しておおよそのMTD（生存できる最高用量）を定めた後、さらに正確にMTDを定めるために用量と動物を追加して試験を行う。毒性と体表面積の関連性が線形であるかどうかを確認するために、ラットで所見を確認する必要がある。所見がない場合は、第I相試験投与開始用量は最も感受性の高い動物種に基づいたものとする。

最小の動物数で必要な正確度が得られるように、用量および用量あたりの必要動物数を先に実施した試験の結果に基づいて決定する。生存動物に対する観察期間は少なくとも14日間とする。

単回投与毒性試験におけるMTDは、第I相試験前に明らかにする必要がある。経験から、MTDの10分の1が第I相試験における適切な投与開始用量であることが示されている。

葉酸拮抗薬のように、げっ歯類がヒトでの毒性予測に適さないことが明らかであるか、被験物質の作用機序が新規である場合は、非げっ歯類で概略のMTDを求める。

#### 3.4 反復投与毒性試験

投与スケジュールは、できる限り予定されている臨床スケジュールと同じにする。重要な標的臓器毒性および毒性作用の可逆性に特に注意を払う必要がある。

第I相試験前に、2種類のげっ歯類における限定した期間（2～4週間または1～2周期）の反復投与毒性試験を実施する。新規作用機序の化合物については、げっ歯類および非げっ歯類で試験を行う。

第II相および第III相試験および市販承認申請のために、げっ歯類と非げっ歯類で反復投与毒性試験を実施する。臨床で用いる投与方法が、連日または間欠投与であるかどうかにかかわらず、反復投与毒性試験の期間は、少なくとも臨床治験期間と同じにする。ただし、6ヶ月以内とする。

#### 3.5 遺伝毒性／癌原性

通常、第I相およびII相試験に選ばれた患者のための確立された治療法はない。従って、第I相および第II相試験前に、遺伝毒性試験は必要ない。第III相試験および市販承認申請前に、*in vitro*遺伝毒性試験が実施されていなければならない。通常、癌原性試験は必要ない（ICH S1Aを参照）

#### 3.6 生殖毒性

生殖作用に対する毒性試験は必要ない。なぜなら、細胞傷害／細胞増殖抑制薬は生殖作用に障害を起こすと想