

当性を明確にしなければならず、そのためには様々なアプローチを用いるケースもある。一般毒性が低いことが示されている化合物であれば、予期される薬理学的活性用量に基づいて第Ⅰ相臨床試験における開始用量の設定を考慮しなければならない。低分子の抗悪性腫瘍薬については、ヒトでの初回最大開始用量は通常、適切な一般毒性試験によって決定される。(注釈2；C3セクションを参照のこと)。安全な開始用量を選ぶならば、死亡率の高い用量は適さない。大半の全身投与治療については、この換算は体表面積に対する用量の標準化に基づいて行うべきである。体表面積換算は、それ以上の情報が入手できない場合には相当する曝露量を得る標準的な手法であるが、場合によってはその他のパラメータに基づく外挿用量のほうがより適切であることもある。

特定の状況ではケース・バイ・ケースで別のアプローチでもよい場合がある(細胞毒性薬など)。そのような場合には、適切な期間、二種類のげっ歯類動物を使って反復投与毒性試験を行えば十分であろう。

2. 臨床試験での用量漸増と最高用量

一般的に、非臨床データは悪性腫瘍患者に対する臨床試験における用量漸増又は最高用量に制限を加えるものではない。非臨床毒性試験において急峻な用量反応曲線が認められる場合、又は有用な毒性マーカーがない場合、ゆっくりとした用量漸増を考慮すべきである。

3. 初回臨床試験を裏付けるための毒性試験の投与期間とスケジュール

初回臨床試験では様々な投与スケジュールが利用される可能性があることから、適切な非臨床試験のデザインを選択しなければならない。低分子医薬品又はバイオ医薬品に用いられることのある試験デザインと期間の例として、表1を参照のこと。

初回臨床試験の裏づけとなった毒性試験よりも集中的なスケジュール(毎週から週3回への増加など)を使おうとする場合、1種類の動物種を使った適切な毒性試験を行えば、この新たなスケジュールを裏付けるには十分であり、臨床徴候と臨床化学的データが最低限あればよい。

4. 継続的開発を裏付けるための毒性試験の投与期間

進行性疾患患者のための薬剤の継続的開発を裏付けるためには、第Ⅲ相臨床試験開始前までに、必要に応じて最長3ヶ月、又は3～4サイクルの反復投与試験の結果を取得しなければならない。大半の低分子医薬品においては、これらの試験は製造販売承認申請の裏づけとしても十分と思われる。特定の状況では、ケース・バイ・ケースで開発のどの段階であっても、より長期にわたる試験を行うように要求されることがある。日本では進行がんを有しない母集団に対する適応の場合、より長期の評価(2種類の動物種における6ヶ月の試験など)を実施するものとする[コメント113]。バイオ医薬品の場合、製造販売承認申請のための主要な試験が完了する前に、適切な動物種における6ヶ月の試験が必要である。

5. 薬剤の併用

併用が計画されている医薬品は、別途、一般毒性評価において個別に十分研究を行うべきである。薬理学的根拠を裏付けるデータ及び併用による薬剤同士の相互作用の可能性に関する評価を臨床試験開始前に行わなければならない。この情報に基づき、毒性試験を実施すべきかどうかの判断がなされる。しかし一般的には、進行がん患者の治療を目的とした医薬品の併用については、安全性を調査する毒性試験は必要とされない。

6. 小児集団での試験

小児患者で検討が行われている医薬品の大部分に対する一般的な枠組みは、まず成人集団においてMTDを明らかにした後、その数分の1の用量を小児への初回試験で評価するというものである。悪性腫瘍治療に小児集団を含めることの正当性を裏付けるために、幼若動物を使った試験を行うことは通常必要とされない。本文書のほかの個所に概説されている要件も、この小児集団には適用される。ヒトでの安全性データ及びこれまでの動物試験では、予定されている年齢の小児集団での安全性評価に不十分であると考えられる場合には、幼若動物における毒性試験の実施を考慮すべきである。

7. バイオ医薬品に関して特別に考慮すべき事項

ICH S6に記載されている投与スケジュールの原則が、抗悪性腫瘍薬にも該当する。しかし、半減期が長い製品に対し、間欠的なスケジュールで投与する週1回計5回の投与スケジュールは、通常第I相臨床試験の裏づけとしては十分である。表1に概説するとおり、低分子医薬品の場合と同様に、連日投与される場合は非臨床試験でも連日投与を行うことが望まれるであろう。

非アゴニスト生物製剤の開始用量は、上記の低分子医薬品の場合と同じ原理に基づくべきである。しかし、アゴニスト抗体の場合、生物活性のある最低用量を考慮すべきである。

D. 他の考慮すべき事項

1. 複合剤

複合剤とは、タンパク、脂質、糖などの担体分子に共有結合している薬剤のことである。この複合物質の安全性評価をまず考慮しなければならない。使用されているリンカーなどの非複合物質の安全性は、より限定的な評価とすべきである。試験動物種やヒトの血漿中における複合体の安定性に関するデータを明らかにすべきである。薬物動態評価では、複合化合物と非複合化合物双方についての評価を行うべきである。

2. リポソーム

ガイドライン修正作業中に削除及び検討される可能性あり

安全性評価では製剤の評価は詳細に行うべきであり、非封入体と担体の評価はもっと限定的に行うべき

である。

3. 薬剤代謝物の評価

安全性試験では認められなかった代謝産物がヒトにおいて認められるケースがある。これらの薬剤の末期又は進行がん患者での使用について別個の一般毒性評価を行う必要はないかもしれない。代謝産物が全体的な毒性プロファイルに大きく寄与することはないと考えられ、又ヒトでの安全性は第 I 相臨床試験で評価されていると考えられるためである。親化合物が胚・胎児及び生殖毒性、*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性、又はがん原性試験（必要ならば）に関する評価で陽性であると考えられる場合には、ヒト特有あるいは割合の異なる代謝産物についてどの悪性腫瘍の適応に関しても別個の試験を行う必要はないかもしれない。

4. 不純物の評価

不純物には治療効果があるとは期待されていないこと、不純物基準は無視できるほどのリスクに基づいていること（遺伝毒性のある不純物の場合、悪性腫瘍の生涯リスク増加が 10^3 又は 10^6 分の1であることなど）、そしてそのような基準は進行段階の患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬に対しては適切ではない可能性があるということが認識されている。他のICHガイドラインでの、不純物の限界値はケース・バイ・ケースで、その基準を超える場合もある。

表 1：初回臨床試験を裏付けるための低分子医薬品及びバイオ医薬品の試験スケジュール例

臨床スケジュール	非臨床試験スケジュール ^{1, 2}
3週間に1回	単回投与 ⁴
3週間ごとに3日間連日	3日間連日
3週間ごとに5日連日	5日間連日
1週間おきに5～7日連日	5～7日間連日、1週間ごと（2サイクル）
2週間に1回	14日間空けた2回投与
週に1回を3週間、1週間休業	週に1回を3週間
週に2回か3回	28日間連日
連日	28日間連日
毎週	週1回×4回投与

¹ 本表に記載されているスケジュールでは試験デザインに取り込むべき回復期が規定されていない。回復期のタイミングは薬物のクリアランスのための時間やその他の重要な基準に基づいて科学的に論証すべきである。

² 非臨床スケジュールではげっ歯類及び非げっ歯類を使う。

注釈

1 一標的及び作用機序に基づいて適切な*in vitro*及び*in vivo*のモデルを選択すべきである。その細胞系の特徴がその薬剤の薬理に関連していることが明確に理解されていないのであれば、臨床評価で予定されている同じ腫瘍タイプ/モデルをこれらのモデルで調査する必要はない。

2 げっ歯類における STD_{10} の1/10に開始用量を設定するのが一般的なアプローチである。もし非げっ歯類が最も感受性の高い動物種である場合には、HNSTDの1/6を適切な開始用量として考慮する。HNSTDとは、致死性、生命を脅かす毒性、不可逆的な臨床試験が認められる用量段階よりも低い用量段階として定義される。このアプローチが今後も使われると考えられる。

考慮すべき注釈

非標的組織への結合は重篤な臨床的結果をもたらすことがありうることから、臨床試験では特別な注意を払うべきである。特に薬理的に活性のある抗体や細胞毒性免疫複合体が用いられる場合、抗体又は補体依存性細胞毒性（それぞれADCC、CDCC）を媒介し、非臨床試験で十分に特性が明らかにされていない抗体に関しては注意が必要である。

ガイドランスには含めない。参考として。

患者を用いた臨床開発に関連した非臨床試験の実施時期（低分子に関して）

非臨床試験	初回投与前	臨床開発中	製造販売承認申請
主薬効	予備的に抗腫瘍活性の特性を把握	フォローアップ試験及び補足的試験	申請とともに提出
安全性薬理	予備的に特性を把握	必要に応じてフォローアップ試験及び補足的安全性薬理試験	申請とともに提出
薬物動態	予備的に特性を把握	ADMEの評価	申請とともに提出
トキシコキネティクスを含む一般毒性 必要に応じて局所耐性/安全性薬理、可逆性も含む 脚注のデータの必要性を参照	2種類の動物で28日まで	オプション： オプション1－第Ⅲ相試験開始前に提供される、げっ歯類及び非げっ歯類の2種類の動物種における3ヶ月の試験 オプション2－新規M3ガイドランスに従い、げっ歯類及び非げっ歯類の2種類の動物種における6ヶ月の試験	論理的根拠 オプション1－過去10年以上にわたり6ヶ月試験の有用性は示されていない－申請とともに提出される6ヶ月試験は抗悪性腫瘍薬の臨床開発に影響を与えていない。 オプション2及び3－すべての薬剤クラスに関して現在用いられている
遺伝毒性	必要なし	必要なし	必要に応じてICHバッテリーを申請とともに提出
生殖毒性	必要なし	臨床試験前－M3の結果待ち－必要とされる具体的試験は本文で検討される	申請とともに提出
がん原性	必要なし	必要なし	特定の状況や懸念の原因がある場合には必要となる可能性がある－承認後に求められることもある－S1A参照
免疫毒性	必要なし	検討延期	

データの必要性－3ヶ月試験では認められなかった、臨床開発に影響を与える6ヶ月/9ヶ月試験の知見

コメント113

- 米国食品医薬品局（FDA）――一旦薬剤が上市されれば、非臨床試験の追加は必要ない。動物試験を追加（6ヶ月）しても、価値は付加されることはないと思われる。余命の長い患者に関してはSIAに記載の通り、がん原性試験の実施が望まれる。
- 欧州連合欧州医薬品審査庁（EMA）――新規適用（静脈内投与から経口投与へなど）には新たな試験が必要な場合もあるが、小児に関しては、原則ではあるが試験の追加（6ヶ月）は必要ないという合意がある。一旦ある一つの適応（転移がんなど）について薬剤の承認が得られれば、新たな非臨床試験は、それよりも重度の低い適応（補助療法としてなど）の患者を加えることには影響を与えないと思われる――余命のより長い患者については、SIAに記載の通りがん原性試験が望まれる――全体的にはFDA同様である。
- 日本厚生労働省――進行がんを有しない集団に対する適応であれば、より長期な評価（2種類の動物種における6ヶ月の試験など）を実施すべきである――臨床試験に対する懸念はすべての毒性（例えば精巣毒性）を網羅しておらず、したがって例えば6ヶ月といった長期の非臨床毒性試験においてその可能性を確かめることが求められている。

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価

目次

1. 緒言

- 1.1 ガイドラインの目的
- 1.2 背景
- 1.3 適用範囲
- 1.4 一般原則

2. 非臨床評価のために必要な試験

- 2.1 薬効薬理
- 2.2 安全性薬理
- 2.3 薬物動態
- 2.4 一般毒性
- 2.5 生殖発生毒性
- 2.6 遺伝毒性
- 2.7 がん原性
- 2.8 免疫毒性

3. 臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ

- 3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量
- 3.2 臨床試験での用量漸増と最高用量
- 3.3 初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール
- 3.4 臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間
- 3.5 薬剤の併用
- 3.6 小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験

4. 他の考慮すべき事項

- 4.1 コンジュゲート製剤
- 4.2 リポソーム製剤
- 4.3 代謝物の評価
- 4.4 不純物の評価

5. 注釈

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

末期又は進行がんが治療法選択肢の限られた患者における抗悪性腫瘍薬の開発のために必要な非臨床試験のデザインと実施に関して、これまで国際的に受け入れられている方針や勧告はない。本ガイドラインの目的は、抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験プログラムの適切なデザインに資する情報を提供することにある。本ガイドラインは、動物及びその他の資源の不必要な使用を避ける一方、抗悪性腫瘍薬開発を促進・加速し、かつ患者を不必要な副作用から守ることを目的としている。

抗悪性腫瘍薬の開発では、必要に応じて他のICHガイドラインに記載されている原則を考慮するものとする。本文書では、非臨床試験についての勧告が他のガイドラインと異なる点について記載する。

1.2 背景

悪性腫瘍は生命を脅かす疾患であり、死亡率が高く、既存の治療法の効果は限定的であることから、より迅速に有望な新規抗悪性腫瘍薬を患者に提供することが求められている。非臨床評価は、1) 医薬品の薬理学的特性を明らかにすること、2) 初めてヒトに投与する際の安全な開始用量を確立すること、3) 標的器官の特定、安全域の推定、可逆性など薬剤の毒性プロファイルを理解することを目的としている。抗悪性腫瘍薬の開発では、その疾患状態が進行性で致死的な悪性腫瘍患者が臨床試験に参加することが多く、さらに、臨床用量レベルが毒性量と非常に近い又は同じであることがしばしばある。このような理由から、抗悪性腫瘍薬の非臨床試験のデザインに必要とされる試験の種類と実施時期、そして柔軟性は、他の医薬品で必要とされるものとは異なる場合がある。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、投与経路にかかわらず、末期又は進行がん患者の治療を目的とした低分子医薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）に適用する。本ガイドラインでは、抗悪性腫瘍薬の開発に関連した非臨床試験の種類と実施時期について記載したが、必要に応じて他のガイドラインを参照することも必要である。

本ガイドラインは、長期生存が期待できる患者、悪性腫瘍の予防、化学療法に伴う副作用の治療を目的とした医薬品、ワクチン又は細胞治療や遺伝子治療、健康被験者を対象とした臨床試験には適用されない。健康被験者を対象とした臨床試験の場合には、ICH M3ガイドラインに従うものとする。放射性医薬品は本ガイドラインの対象外であるが、一般原則の中には適用できうるものもある。

1.4 一般原則

個々の新規医薬品の開発においては、ヒトへの適応を想定して具体的にその医薬品の薬理学的特性及び毒性学的特性を明らかにするようデザインされた試験が求められる。この際、医薬品の特性やその医薬品のヒトへの適用方法に関連して生じる新たな特性に対処するために、「標準的な」非臨床試験計画書の

変更が必要となる可能性がある。

開発過程で製造工程に変更が生じることもありうる。しかし、非臨床試験で用いられる被験物質はその有効成分の特性が十分に明らかにされていなければならない。また、臨床製剤のそれと同等でなければならない。

通常、医薬品開発のために必要な非臨床安全性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って行わなければならない。

2. 非臨床評価のために必要な試験

2.1 薬効薬理

第 I 相臨床試験開始前に、作用機序、耐性、投与スケジュール依存性及び抗腫瘍活性の特性の概略を明らかにしておかなければならない。薬効薬理試験では、標的及び作用機序に基づき適切なモデルを選択すべきであるが、必ずしも臨床試験と同一の腫瘍を対象とする必要はない。

薬効薬理試験を実施することにより、作用機序の検証と試験動物種の選択に必要な情報が得られるとともに、臨床試験における開始用量の選択、投与スケジュールと用量漸増計画の策定及び併用投与の妥当性の検討に有用な情報が得られる。

必要に応じ、副次的薬理作用や目的とする薬理作用以外の影響についても検討する。

2.2 安全性薬理

心血管系、呼吸系、中枢神経系など生命維持に重要な器官の機能に対する評価は、臨床試験開始前に入手しておかなければならない。これらのパラメータの評価は一般毒性試験に含めてもよく、独立した安全性薬理試験を行う必要はない。懸念がある場合には、ICH S7Aガイドラインに記載されているコアバッテリー試験及びフォローアップ試験又はその他の補足的試験などの適切な安全性薬理試験の実施を考慮すべきである。

2.3 薬物動態

非臨床試験で用いられる動物種における最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中濃度曲線下面積（AUC）、半減期（t1/2）などの薬物動態パラメータの評価が、第 I 相臨床試験での用量増加の判断に有用な場合がある。通常、動物における吸収、分布、代謝、排泄についてのより詳細な情報は、臨床開発と並行して入手すべきである。

2.4 一般毒性

悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相臨床試験の主要目的は、その薬剤の安全性評価である。ここでは最大

耐量 (MTD) と用量制限毒性 (DLT) までの投与を行うことが可能である。したがって、抗悪性腫瘍薬の毒性試験では、無毒性量 (NOAEL) 又は無作用量 (NOEL) を求めることは必須ではない。毒性試験は表 1 に例示したように、臨床投与スケジュールに応じたデザインを考慮し、回復性及び遅発毒性の評価も実施すべきである。しかし、薬剤に起因した作用が完全に回復するまで観察することは必須ではない (注釈 1 参照)。第 I 相臨床試験開始までに、薬物の投与終了以降における毒性所見の回復性又は進行性を評価する目的で、少なくとも 1 種の毒性試験において、回復期間を組み入れる試験を実施すべきである。適宜、トキシコキネティクスに関する評価を実施する。

2.5 生殖発生毒性

妊娠中又は妊娠する可能性のある患者に、胚や胎児に対する潜在的なリスクに関する情報を提供するために、胚・胎児発生に関する毒性評価は必要である。抗悪性腫瘍薬の胚・胎児発生に関する試験は、製造販売承認申請までには実施すべきであるが、これらの試験は末期又は進行がん患者の治療を目的とした臨床試験を実施するために必須ではない。また、これらの試験は、一般毒性試験において分裂の速い細胞を標的とする薬剤や、発生毒性を誘発することが既に知られている系統の薬剤に関しては必須ではない。

ICH S5ガイドラインでは、胚・胎児発生に関する試験は通常 2 種の動物種で実施することになっているが、1 種の動物で胚・胎児致死作用又は催奇形性が陽性の場合には第二の動物種での試験は通常必要としない。

バイオ医薬品では、胚・胎児発生に関する試験は必ずしも必要ない。なお、本ガイドラインは、現在改定中の ICH S6ガイドラインの動向を反映することがある。

通常、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は、末期又は進行がん患者の治療の実施のためには必要ない。一般毒性試験で得られた生殖器官に関する情報を、生殖発生毒性の評価に取り入れることが可能である。

出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は、末期又は進行がん患者の治療の実施のためには通常必要ない。

2.6 遺伝毒性

遺伝毒性試験は、末期又は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬の臨床試験の実施のためには必須ではないが、製造販売承認申請までに実施すべきである (ICH S2ガイドライン参照)。バイオ医薬品に関しては、ICH S6ガイドラインに従うべきである。

2.7 がん原性

がん原性試験は、末期又は進行がんの患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬の製造販売承認申請には通

常必要ない。抗悪性腫瘍薬に関するがん原性試験実施の必要性についてはICH S1Aガイドラインに記載されている。

2.8 免疫毒性

抗悪性腫瘍薬では、一般毒性試験のデザイン構成で十分に製造販売承認申請に必要な免疫毒性の可能性を評価することができると考えられる。

3. 臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ

3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量

ヒトに初めて投与する初回臨床試験では、薬理学的活性用量であり、かつ合理的に安全と考えられる用量を開始用量として選択する。開始用量は、入手可能なすべての非臨床データ（薬物動態、薬力学、毒性など）によって科学的に裏付けられるべきであり、様々な手法で選択される（注釈2及び3.3項参照）。全身投与される抗悪性腫瘍薬の多くにおいては、体表面積を指標とした換算法（アロメトリック・スケーリング）を用いて、動物からヒトへの外挿を行う。アロメトリック・スケーリングは、動物の毒性量に相当する暴露量を概算する標準的な手法であるが、その他のパラメータ（体重など）に基づいて投与量を外挿の方が適切な場合（バイオ医薬品など）もある。

アゴニスト活性のないバイオ医薬品や目的とする標的／リガンドのアンタゴニストであるバイオ医薬品に関しては、開始用量の選択に上記の原則を用いるべきである。しかし、アゴニスト特性を有するタンパク製剤に関しては、最小薬理用量（MABEL）を用いた開始用量の設定も考慮すべきである。

3.2 臨床試験での用量漸増と最高用量

通常、悪性腫瘍患者における臨床試験での用量漸増又は最高用量は、非臨床試験で検討した最高用量に制限されない。毒性試験において、急峻な用量反応曲線が認められる場合又は有用な毒性マーカーがない場合は、緩やかな用量漸増を考慮すべきである。

3.3 初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール

初回臨床試験では様々な投与スケジュールを設定する場合もあることから、毒性試験デザインを適切に選択しなければならない。低分子医薬品又はバイオ医薬品に用いることができる試験デザインと投与期間の例は表1を参照する。第I相臨床試験において、患者の反応によってさらに投与を継続する場合は、既に終了した毒性試験の投与期間にかかわらず、新たな毒性試験を必要としない。

既に実施された毒性試験より短い間隔の投与スケジュールによる臨床試験（週1回投与から週3回投与への変更など）を実施するためには、1種の動物種を用いた適切な毒性試験を追加すればよい。

3.4 臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間

末期又は進行がん患者に用いる抗悪性腫瘍薬の開発継続のためには、予定された臨床投与スケジュールに従った3カ月間反復投与毒性試験の結果を、第Ⅲ相臨床試験開始前までに入手しなければならない。多くの抗悪性腫瘍薬では、製造販売承認申請のためにも毒性試験の投与期間は3カ月間で十分であると考えられる。

3.5 薬剤の併用

併用投与が計画されている抗悪性腫瘍薬では、個別の薬剤について毒性評価を十分行うべきである。併用投与の薬理学的根拠を裏付けるデータを臨床試験開始前に入手しなければならない。入手可能な情報に基づき、併用投与での毒性試験を実施すべきか否かの判断をすべきである。通常、末期又は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬の併用投与については、安全性を検討するための毒性試験は必要としない。

3.6 小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験

小児を対象とした抗悪性腫瘍薬開発の多くは、まず成人において比較的安全な用量を明らかにした後、その数分の一を小児への初回臨床試験で用いて評価する方法が通常行われている。悪性腫瘍治療対象に小児を含めるために、幼若動物を用いた試験は通常必要としない。本ガイドラインの非臨床試験に関する内容は、小児にも適用される。ヒトでの安全性データ及びこれまでの動物試験成績が、予定されている年齢の小児での安全性評価には不十分であると考えられる場合には、幼若動物における毒性試験の実施を考慮すべきである。

4. 他の考慮すべき事項

4.1 コンジュゲート製剤

コンジュゲート製剤とは、タンパク、脂質、糖などの担体分子に共有結合している薬剤を指す。安全性評価は、コンジュゲート製剤そのものを対象に行うことが最も重要である。使用されているリンカーなどコンジュゲート製剤の成分それぞれの安全性については限定的な評価でよい。試験動物種やヒトの血漿中におけるコンジュゲート製剤の安定性に関するデータを入手すべきである。トキシコキネティクスに関する評価では、コンジュゲート製剤と非コンジュゲート化合物の双方について評価を行うべきである。

4.2 リポソーム製剤

リポソームに封入されていない状態での薬剤単体の特徴が十分明確である場合には、リポソーム製剤としての毒性試験の一部は省略してもよい。必要な場合は、リポソーム製剤そのものの毒性評価を行い、リポソームに封入されていない状態での薬剤単体や担体の安全性については毒性試験投与群の一つとして組み込むなど限定的な評価でよい。本項に記載されている原則は、他の類似の担体にも適用される。

4.3 代謝物の評価

非臨床試験で認められなかった代謝物がヒトにおいて認められる場合がある。これらの代謝物に関しては、ヒトでの安全性は第 I 相臨床試験ですでに評価されていると考えられるため、末期又は進行がん患者の治療において別個の一般毒性学的評価を行う必要はない。親化合物が胚・胎児発生に関する試験又は遺伝毒性試験で陽性であると考えられる場合には、ヒトと動物で生成割合の異なる代謝物について別個の試験を行う必要はない。具体的な懸念がなければ、代謝物に関する毒性試験は必要ない。

4.4 不純物の評価

不純物には治療上のベネフィットがなく、不純物の基準値はそれによるリスクが無視できるものとして決定されているが（不純物に遺伝毒性がある場合でも、悪性腫瘍の生涯リスク増加が $1/10^5$ 又は $1/10^6$ であることなど）、その基準値は末期又は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬に対しては適切でない。状況によっては、他の ICH ガイドラインにおける不純物の閾値を超えることも許容される。

表 1：初回臨床試験を実施するための抗悪性腫瘍薬のスケジュール例

臨床スケジュール	非臨床試験スケジュール ^{1, 2, 3}
3週間に1回投与	単回投与
3週ごとに3日間連日投与	3日間連日投与
3週ごとに5日間連日投与	5日間連日投与
1週おきに5～7日連日投与	1週おきに5～7日間連日、2サイクル投与
2週間に1回投与	14日間間隔で2回投与
週1回3週間投与、1週間休薬	週に1回、3週間投与
週に2回又は3回投与	週に2回又は3回、4週間投与
連日投与	28日間連日投与
毎週投与	週1回、4～5回投与

¹ 本表に記載されているスケジュールでは試験デザインに含めるべき回復期間が規定されていない。回復期間は、科学的根拠に基づいて設定すべきである（注釈 1 参照）。

² げっ歯類及び非げっ歯類を使用する。状況によっては、別のアプローチが適切なこともあり（分裂の速い細胞を標的とした遺伝毒性陽性の場合など）、げっ歯類 2 種における反復投与毒性試験を行えばよい場合もある。

³ 本表に記載されているスケジュールは、モノクローナル抗体など薬力学的効果が長い薬剤や半減期の長い薬剤などに関しては、必要に応じて修正を加えるべきである。さらに、免疫反応が誘発され、投与スケジュールに影響を与える可能性についても考慮すべきである（ICH S6 ガイドライン参照）。

5. 注釈

1. 非げっ歯類での試験に関して、毒性評価群は通常3匹以上/性別/群及び回復のために追加の2匹/性別/群で構成される。回復群の必要性や、どの用量群に回復群を設定すべきであるかは、科学的根拠に基づいて判断する必要がある。通常は雌雄両性を用いるべきであるが、雌雄いずれかを用いない場合はその根拠を示す必要がある。
2. 多くの低分子抗悪性腫瘍薬では、げっ歯類において供試動物の10%に重篤な毒性が発現する用量 (STD_{10}) の1/10を初回臨床試験の開始用量として設定するのが一般的である。非げっ歯類が感受性の高い動物種である場合には、重篤な毒性が発現しない最大用量 (HNSTD) の1/6が通常の初回臨床試験の開始用量と考えられる。HNSTDとは、死亡、生命を脅かす毒性又は非可逆的な毒性を生じさせない最高用量と定義される。

平成20年度厚生労働省科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

19280101

国際的整合性を旨とする
医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究
非臨床安全性1部会

抗悪性腫瘍薬の 非臨床安全性試験方法等の 国際的標準化に関する研究

目的

本研究の目的は、抗悪性腫瘍薬の
非臨床安全性試験方法に関する
ガイドラインの制定における、
ICHによる国際的標準化プロセスを
支援し、我が国における同ガイド
ラインの確立に資することである。

分班組織

分担研究者	中江 大	(東京都健康安全研究センター)
研究協力者	小野寺 博志	(国立医薬品食品衛生研究所)
	苗木 修	(PMDA)
	浦野 勉	(PMDA)
	込山 則行	(PMDA)
	甲斐 修一	(JPMA, ブリストルマイヤーズ)
	西村 千尋	(JPMA, 日本化薬)
	三分一 所 厚司	(JPMA, 第一三共)

本年度の主な活動

- 1 第1回分班会議：2008年5月23日、健安研
- 2 ICHポートランド会議：2008年6月2日-5日、Portland Marriott Downtown Waterfront
- 3 第2回分班会議：2008年7月16日、健安研
- 4 第1回ICH S9EWGテレカンファレンス：2008年10月15日、JPMA
- 5 ICHブラッセル会議：2008年11月10-13日、Radiason SAS Royal Hotel Brussels
- 6 第3回分班会議：2008年12月19日、パレスホテル

ICHにおける 現在までの経過

ICH S9EWG members

Sanjiv Laxakula, PMDA (Kovartis), USA, Rapporteur
Vijaypal Reddy, PMDA (Eli Lilly), USA
John Leighton, FDA (CDER), USA
Anne Pileri, FDA (CDER), USA [Portland only]
Klaus Diejmiczak, EU (BfArM), Germany
Mikael Andersson, EU (MPA), Sweden
Hermann Schwesinfurth, EFPIA (Bayer Schering), Germany
Marco Brughera, EFPIA (Merziano), Italy
Hiroschi Onodera, NMF (PMDA), Japan
Osamu Fushii, NMF (PMDA), Japan
Dai Nakano, NMF (Tokyo Met. Inst. Pub. Health), Japan
Shuichi Kai, JPMA (Bristol-Myers), Japan
Chihiro Nishimura, JPMA (Nippon Kayaku), Japan
Atsushi Serubaiishi, JPMA (Daichi Sankyo), Japan [Portland only]
Takahiro Nakazono, JPMA (Eli Lilly), Japan [Portland only]
Heleen Wao, Health Canada, Canada
James D. Green, BIO (Genen), USA
Beat P. Schmid, EFTA, Switzerland

ICH S9の経緯1

- ・2006年6月横浜会議：PhRMAは、非臨床プレレンストーミングにおいて、抗悪性腫瘍薬ガイドラインの国際調和を図ることを提案した。
- ・2006年10月シカゴ会議：PhRMAは、concept paperを作成し、SCIに提出した。SCIは、修正を指示した。
- ・2007年5ブリュッセル会議：SCIは、concept paperおよびbusiness planを承認し、S9を正式にトピック化した。
- ・2007年10月横浜会議：S9EWGは、現状に関する相互認識を行い、ICHガイドライン素案の作成を開始した。

ICH S9の経緯2

- ・2008年6月ポルトランド会議：S9EWGは、横浜会議後の電話・メール会議を経て、ICH S9ガイドライン(GL)素案を作成した。
- ・2008年11月ブリュッセル会議：S9EWGは、各種内部議論を基に、ポルトランド会議後の電話・メール会議を経て、ICH S9 GL Step 2文書を作成し、各種topic leaderが合意文書に署名した。同Step 2文書は、SCIによる承認を経て、各種におけるパブリックコメント募集作業に付された。

ICH S9 GL Step 2文書

1. Introduction	1
2. Scope	1
3. Definitions	1
4. General Principles	1
5. Pre-clinical Studies	1
6. Toxicology Studies	1
7. Pharmacology Studies	1
8. Safety Studies	1
9. Clinical Studies	1
10. Summary	1
11. Appendix	1
12. Glossary	1
13. Abbreviations	1
14. References	1
15. Index	1

Step 2文書の要点1

- ・末期または進行期がん患者の治療を目的とした低分子医薬品およびバイオ医薬品のみに適用。
- ・健康被害による臨床試験については、ICH M3 GLに準拠。
- ・安全性薬理については、一般毒性試験に含めることができ、臨床試験サポートのための単独実施が不要。
- ・一般毒性については、臨床試験サポートのためのNOAEL/NOEL算定不要。First-in-Human (FIH) 試験サポートのための一般毒性試験における投与スケジュール例を提示。
- ・生殖発生毒性評価には一般毒性試験の生殖毒性情報を利用。
- ・胚・胎児毒性評価は、妊婦・妊娠可能女性の潜在リスク予測に有用で、承認申請時までに用意。ただし、分裂速度の違い細胞を標的としたり、発生毒性が明確な新薬バイオ医薬品 (ICH S6 EWGの動向による) については不要で、胚・胎児致死/骨形成性の剤では単一動物種で十分。
- ・受胎前試験および出生前/出生後試験は、不要。
- ・遺伝毒性試験は、通常不要 (ICH S2 GL準拠、バイオ医薬品についてICH S6準拠)。がん原性試験も、不要 (ICH S1 GL準拠)。
- ・免疫毒性は、一般毒性試験において評価。

Step 2文書の要点2

- ・FIH試験開始用量設定において、全身投与するほとんどの剤では動物投与量を体表面積換算して算出し、アゴニストである蛋白剤では最小薬効用量 (MABEL) の使用を考慮。
- ・臨床試験において、治療期間を継続した場合に新たな毒性試験は不要だが、投与間隔を短縮する場合は単一動物種での適切な毒性試験が必要。
- ・重症投与毒性試験の最長期間はほとんどの場合3か月間で十分であるが、3ヶ月間試験の成績はphase III実施前が必要。
- ・併用投与を予定する剤については、個々の毒性が明確で、併用投与に関する薬理学的データが臨床試験実施前に提供され、特段の必要性が指摘されていない場合は、通常不要。
- ・小児における臨床試験のための幼若動物試験は、非臨床試験結果および成人安全性情報に基づく特段の要求がない場合、通常不要。
- ・代謝物に関する毒性試験は、通常不要。
- ・不純物については、ケースバイケース対応 (ICH Q3 GL基準を超える場合あり)。

分班独自による 調査研究

ICH S9 GLStep 2文書 日本語翻訳版の作成

ICH S9 GL Step 2 文書日本語翻訳版の作成

1. 目的

2. 背景

3. 範囲

4. 責任と役割

5. 実施手順

6. 評価

7. 報告

8. 承認

9. 変更管理

10. 最終報告

11. 参考文献

12. 用語集

13. 添付文書

14. 添付文書

15. 添付文書

16. 添付文書

17. 添付文書

18. 添付文書

19. 添付文書

20. 添付文書

21. 添付文書

22. 添付文書

23. 添付文書

24. 添付文書

25. 添付文書

26. 添付文書

27. 添付文書

28. 添付文書

29. 添付文書

30. 添付文書

31. 添付文書

32. 添付文書

33. 添付文書

34. 添付文書

35. 添付文書

36. 添付文書

37. 添付文書

38. 添付文書

39. 添付文書

40. 添付文書

41. 添付文書

42. 添付文書

43. 添付文書

44. 添付文書

45. 添付文書

46. 添付文書

47. 添付文書

48. 添付文書

49. 添付文書

50. 添付文書

51. 添付文書

52. 添付文書

53. 添付文書

54. 添付文書

55. 添付文書

56. 添付文書

57. 添付文書

58. 添付文書

59. 添付文書

60. 添付文書

61. 添付文書

62. 添付文書

63. 添付文書

64. 添付文書

65. 添付文書

66. 添付文書

67. 添付文書

68. 添付文書

69. 添付文書

70. 添付文書

71. 添付文書

72. 添付文書

73. 添付文書

74. 添付文書

75. 添付文書

76. 添付文書

77. 添付文書

78. 添付文書

79. 添付文書

80. 添付文書

81. 添付文書

82. 添付文書

83. 添付文書

84. 添付文書

85. 添付文書

86. 添付文書

87. 添付文書

88. 添付文書

89. 添付文書

90. 添付文書

91. 添付文書

92. 添付文書

93. 添付文書

94. 添付文書

95. 添付文書

96. 添付文書

97. 添付文書

98. 添付文書

99. 添付文書

100. 添付文書

GLP毒性試験に用いる被験物質規格に関する調査

ICH S9 GL作成過程でGLP毒性試験に用いる被験物質の規格についての疑問点が生じたので、それを解決するため、JPMAを中心に調査。

・バイオ医薬品（非・抗悪性腫瘍薬）1例において、研究グレード（非GMP・非GLP規格）バルクを単回投与毒性試験（1995年実施）に用い、米国・EUで承認された例あり。

・分子標的抗悪性腫瘍薬1例において、GMP規格バルクを反復投与毒性試験（2003年実施）に用い、米国で承認された例あり。

・海外では、GLP毒性試験にGMP規格バルクを用いる例が少なくない。

・抗悪性腫瘍薬の非臨床試験においても、以上の状況を準用できるものと考えられた。

その他の調査研究

・抗悪性腫瘍薬のFIH試験開始用
方法に関する調査：JPMAを中心に、アンケート調査を行い、現在、解析中。

・現在実施されている抗悪性腫瘍薬の非臨床試験の、現行非臨床試験GLsおよびICH S9 GL案との齟齬に関する調査：来年度実施予定。

今後の予定

- ・ ICH S9 GLは、現在、各種でパブリックコメント募集が実施中である。
- ・ ICH S9 ENGは、2009年6月のICH横浜会議および（必要なら）同10月のICHセントルイス会議を経て、遅くとも2010年初めにstep 4に達することを目標とする。
- ・ 本研究分班は、日本における上記パブリックコメントの解析等を行い、ICH S9 GLに関する上記予定の遂行に寄与すると共に、先に挙げた独自の調査研究を遂行する。

一 光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究一

研究分担者：小野寺博志（国立医薬品食品衛生研究所）

研究協力者：小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）

三分一所 厚司（第一三共株式会社）

中村 和市（塩野義製薬株式会社）

細井 一弘（参天製薬株式会社）

篠田 和俊（医薬品医療機器総合機構）

込山 則行（医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

光安全性に関する毒性試験は特殊毒性試験として扱われ、現在まで光毒性試験の実施の必要性や具体的な試験方法についてICHで議論されていない。

本邦には光毒性試験に関する詳細な規定はなく、医薬品非臨床試験ガイドライン（平成元年9月11日）で皮膚光感作性試験があるのみであり、EUとFDAから出されているガイダンスを参考に申請者の判断により実施されているのが現状である。光毒性は皮膚へ直接塗布される外用剤や貼付などの製剤による一次作用に限らず、経口薬や代謝物が光反応による場合や、被服などの接触による刺激など二次的影響により発現する場合もある。光の照射が原因で生じる変化の総称を光毒性と称され、その安全性を非臨床試験において評価することは必要である。今年度、我が国におけるガイドライン作成に資する目的で、製薬協の協力で国内製薬企業における光毒性試験実施状況について調査解析した。

アンケート方式による調査で、光安全性を評価した経験のある企業は回答企業中の約8割で、決して稀に行われているものでないことが確認された。また、自社で実施可能な試験法として*in vivo*ではモルモットを用いた光毒性試験、*in vitro*では3T3細胞を用いた光毒性試験が多く、光がん原性試験を実施可能な企業施設はなかった。しかしながら、本邦において非臨床光安全性評価ガイドラインが必要とする企業は9割と高率であった。現在ある皮膚光感作性試験ガイドラインについては、新たなガイドラインに組み入れるとした一方、実施の必要性を疑問とする意見もあった。

それらを基にして、我が国におけるガイドライン案を作成することとした。

キーワード：光毒性試験、ガイドライン

A. 研究目的

我が国における医薬品の光安全性評価に資する非臨床毒性試験ガイドラインを策定するため、諸外国の規制情報収集分析および国内製薬企業での実施状

況を把握する調査等を行い、情報を収集しガイドライン案を作成する。

B. 研究方法

本年度は製薬協の協力を得て国内外の製薬企業に対し非臨床光毒性試験の実態状況をアンケート方式により調査した。調査標題は「光安全性評価手順の検討を目的とした基礎データ構築のための調査」とし、製薬協 基礎研究部会 一般毒性継続課題チームにより平成20年9月より10月にかけて実施した。回収された内容は事務局で会社名をコード化した後解析した。さらに、各種学会等で光毒性に関する最新的话题を収集すると共に、第36回日本トキシコロジー学会のワークショップ「医薬品の光安全性評価」を企画・提案し採用された。

C. 研究結果

アンケート調査の結果では38社（回答率：58%）の回答を得た。回答会社中79%では何らかの方法で光安全性評価を行った経験があり、光安全性に対する評価が特殊な事例でないことが伺われた。また、評価を行った企業のうち実施あるいは委託経験の試験の種類としては光毒性試験が93%、次いで光遺伝毒性43%であり光がん原性試験は17%にとどまった。化合物に対する光毒性試験実施基準を設けていると回答した会社は7%と少なく、多くは化合物の特性をケース・バイ・ケースで考慮し光毒性試験の実施の有無を判断している。組織分布に関して実施基準を設けている例として、皮膚・眼等の組織内薬物濃度が血中濃度より高値を示した場合、あるいは投与後35日に薬物が残留し、皮膚または目いづれかの組織中濃度と血中濃度比が5以上の場合、また組織分布と体内消失速度を考慮した設定となっていた。また、自社で実施可能な光毒性試験については、回答のあった会社（19社）のうち*in vivo*ではモルモット（63%）、*in vitro*では3T3細胞を用いた（47%）光毒性試験が主で、本邦でガイドラインに掲載されている皮膚光感作性試験は58%であった。しかし、光がん原性試験については実施可能な自社施設はなかった。光安全性評価ガイドラインの必要性については92%が必要であると回答したが、必要ないとした理由には欧米ガイドラインを参照できるとの回答や非臨床試験では十分な光リスク評価は期待できないと

の意見であった。現行の皮膚光感作性試験について63%は新たなガイドラインへの組み入れを希望している。一方、26%では廃止し新たな組み入れは必要ないとしている。（資料1）

D. 考察

欧米の光安全性評価ガイダンスをもとに、本邦においても承認申請のために光安全性評価が広く行われていることが把握できた。また本邦においても、科学的根拠に基づくガイドライン制定が求められていることもわかった。

今回の調査から意見として各局のガイドラインでは薬剤が特定波長（290-700nm）内に吸収がある場合または局所分布の有無が光毒性試験の実施基準となっているが、その基準設定・提示の希望が多くあった。今後は、この点に関して議論を行ってゆく必要があるであろう。さらに実施基準に吸収波長を有する薬剤はEMEAガイドラインで推奨している*in vitro* 3T3 NRU試験の感度が高すぎる点が指摘されている。*In vivo*試験のヒトへの外挿性試験も含め検討を要する点と思われる。また、ガイドラインの必要性は高く今後、得られた情報を基に動物愛護を考慮にいたった積極的な代替法の評価も必要と考える。

E. 結論

光毒性の非臨床安全性試験の実施手法等に関し、アンケートの結果を基に本邦におけるガイドライン案の策定を開始する必要があると考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料1：「光安全性評価手順の検討を目的とした

基礎データ構築のための調査」

資料2：「光安全性評価手順の検討を目的とした
基礎データ構築のための調査」：光安全性
評価における非臨床試験の内容に関する
課題（調査からの意見）