

事務連絡  
平成16年8月9日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

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

医薬品の製造又は輸入の承認申請における毒性試験等の取扱いについては、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」、平成9年4月14日薬審第315号「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」、平成9年4月14日薬審第316号「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について」、平成10年11月13日薬審第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」、平成11年11月1日薬審第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」、平成11年11月1日薬審第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」及び平成13年6月21日薬審第902号「安全性薬理試験ガイドラインについて」等により示しているところである。

一方で、従来のいわゆる細胞毒性型抗がん剤は一般的に毒性が強く、通常の医薬品とは異なる毒性試験パッケージを整える場合が想定され、上記ガイドラインを一律に適用することが難しい場合があることなどから、今般、欧州製薬団体連合会、米国研究製薬工業協会及び日本製薬工業協会により別添のとおり標記Q&Aが作成された。

申請資料に添付すべき内容、資料等は個々の申請毎に相違しており、申請者において個別に判断する必要があるが、標記Q&Aは、抗がん剤の開発及び申請資料作成等に参考になると考えられるので、貴管内関係業者に対して周知方御配慮願いたい。

なお、抗がん剤の毒性試験ガイドラインについては、平成16年度厚生労働科学研究においても検討中であり、その検討結果により本Q&Aも適宜見直しが行われる予定である。

また、本事務連絡の写しを日本製薬団体連合会他関連団体あてに発出していることを申し添える。



別添： 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

がん治療の特殊性として、病態が進行性で致死的であること、比較的強い毒性を有する薬剤を副作用が発現する用量で投薬すること、また、現在著効な抗がん剤は少なく、より有効な新薬の開発が強く望まれていること等があげられる。現在、新薬の臨床試験実施や承認申請に必要な毒性試験については、「臨床試験のための非臨床試験の実施時期についてのガイドライン」（以下 ICH M3 ガイドライン）等に従い整備することとされているが、抗がん剤についてはこのようながん治療の特殊性を考慮し、試験の実施時期や期間または実施の必要性について通常と異なる毒性試験パッケージを整えるケースが想定される。一方、抗がん剤には「細胞毒性型」に限らず、分子標的薬や内分泌・免疫作用薬などの「非細胞毒性型」に分類されるものが多種開発されている。また、その用法も「細胞毒性型」のように毒性用量を間歇投与する場合や分子標的薬のように安全域が比較的広く最大耐量（MTD）以下の量を連日長期間投与する場合がある。さらに対象とする患者背景にも相違がある。

本 Q&A は抗がん剤開発の特殊性から通常と異なる毒性試験パッケージを整備するケースのうち、製薬企業のみならず医療の現場や審査当局において既に多種の医薬品で相当の経験が蓄積され、比較的一般化することが可能と考えられる「細胞毒性型」抗がん剤を中心に解説したものである。分子標的薬などの「非細胞毒性型」抗がん剤については、「細胞毒性型」抗がん剤に比べて、現時点で十分な経験等の蓄積がされているとは言えず、従って、目指す用法や対象とする患者背景を考慮し、薬物ごとに必要な毒性試験をケースバイケースに計画するとともに、通常毒性試験では検出されない副作用が臨床で認められた場合、非臨床試験に立ち戻って基礎検討を行うなど経験の蓄積と共有化が望まれる。また、本 Q&A は、有効な新薬をいかに早く患者に届けるかとの基本的な考えに基づき作成されたものであり、臨床開発の後期や市販後において、その有用性が広く確認されるとともに患者背景や投与期間が変化するような場合には、相応の非臨床試験を追加し適正使用のための情報提供に努めることも考慮すべきである。

なお、平成 16 年度厚生労働科学研究でも、抗がん剤の毒性試験ガイドラインの検討が開始される。本研究では「細胞毒性型」にとどまらず、分子標的薬など新しいタイプの抗がん剤についても毒性試験のあり方について検討が加えられる予定であり、それに伴い本 Q&A も適宜見直しを行っていくものである。

抗がん剤の臨床試験実施や承認申請に必要な非臨床データについて欧米では以下のガイダンスや論文が発表されている（付表 1 及び 2）。

欧州：CPMP, Note for guidance on the pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products, EMEA, CPMP/SWP/997/96, 23 July 1998

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

Q1：本邦の毒性試験法ガイドラインでは、投与頻度は原則として週7日となっているが、臨床で間歇投与される抗がん剤でも週7日で実施した反復投与毒性試験成績が必要か？

A1：臨床試験実施及び申請のための反復投与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に準じ、臨床投与が間歇投与であれば、薬物動態等を考慮して間歇投与による反復投与試験を実施することも可能である。

<解説>

いわゆる「細胞毒性型」抗がん剤のように毒性が強い薬剤の場合、臨床においては安全性の観点から大用量を1回投与して、休薬期間をおいて再投与するような間歇投与スケジュールを設定することが多い。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事が少なくない。本邦の反復投与毒性試験ガイドラインでは、「投与は原則として週7日とする」となっているが、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、短期の反復投与試験であっても結果的に用量を低く設定せざるを得ず、得られる無毒性量は臨床用量と比較してかなり低くなることが多い(表1)。より長期の反復投与毒性試験を連日投与により実施するためには、さらに用量を低く設定する必要があるが、結果として薬剤の毒性プロファイルが把握されない可能性があり、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考えにくい。

「抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン」<sup>1</sup>においても、臨床における初回投与量は、通常実施しようとする第I相試験と同じ用法で確立された、mg/m<sup>2</sup>表示のMELD10(mouse equivalent 10% lethal dose)の1/10量である等の記載があり、臨床に応じた毒性試験の必要性が謳われている。

開発の過程で臨床の間歇投与スケジュールが変更される場合もあるが、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。この際には、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。必要であれば毒性試験の追加も考慮するが、安全性に関して問題がなければ、必ずしも変更後の投与スケジュールに合わせた毒性試験は必要ではない。

<sup>1</sup> 抗悪性腫瘍薬の第I相試験に関するガイドライン適正化研究班 抗悪性腫瘍薬の第I相試験のガイドライン、薬理と治療 26, (4) 9-22, 1998

表1 シスプラチン、ネダプラチンの臨床用量と、連日反復投与毒性試験における無毒性量  
の関係について<sup>2</sup>

薬剤名	臨床用量	毒性試験の種類	無毒性量
シスプラチン	15-90 mg/m <sup>2</sup>	ラット1カ月 連日反復投与	<0.18 mg/kg (1.08 mg/m <sup>2</sup> )
ネダプラチン	80-100 mg/m <sup>2</sup>	ラット1カ月 連日反復投与	0.54 mg/kg (3.24 mg/m <sup>2</sup> )

海外では、CPMP のガイダンス或いは DeGeorge らの論文においても、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（付表1）、臨床試験で間歇投与される薬剤では反復投与毒性試験も間歇投与で行うのが一般的である。本邦においても臨床試験で間歇投与される薬剤において、間歇投与による反復投与毒性試験を実施し、連日投与による反復投与毒性試験成績なしに臨床試験を開始している事例があり、このような考え方は既に受け入れられつつある。

<sup>2</sup> 村岡義博、新白金錯体 cis-Diammine(glycolato)platinum(254-S)のラットにおける1箇月静脈内投与による毒性試験、医薬品研究、1990, 21 (4), 803-841

Q2: 抗がん剤の Phase I 開始のための反復投与毒性試験の投与期間は、ICHM3 ガイドラインに準拠する必要があるか？

A2: 必ずしも ICHM3 ガイドラインに準拠する必要はない。毒性が強く、間歇投与される薬物の最大耐量 (MTD) を推定することを目的とする Phase I に際しては、臨床プロトコー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>

ICHM3 ガイドラインは、本来一般的な薬物についての標準的な実施時期について述べたものであり、抗がん剤について必ずしも本ガイドラインに準拠する必要はない。抗がん剤にはさまざまなタイプの薬剤があるため、Phase I 開始のための反復投与毒性試験の投与期間について一般化し、どれだけの投与期間が必要かを定義するのは容易ではない。しかしながら、例えば「細胞毒性型」抗がん剤のように毒性が強い薬剤の Phase I は、最大耐量 (MTD) を推定することを目的とする場合が多く、そのような Phase I における毒性試験の役割は、初回投与量設定のために LD<sub>10</sub> や最小毒性量 (TDL) 等の毒性量に関する情報を提供すること、及び増量計画に際し予測される毒性の情報を提供することである<sup>3</sup>。これらの目的のためには、反復投与毒性試験の投与期間は 1~2 サイクル程度で足りる場合もあると考えられる。また、臨床で投与される頻度が間歇であれば、場合によっては、反復投与試験で検査する項目を網羅した単回投与毒性試験成績を用いて評価する方が臨床で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、Phase I 開始までに求められる反復投与毒性試験は臨床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 (付表 1)。

患者によっては薬剤の効果が長期的に認められ Phase I プロトコールの投与期間を超えて継続投与される場合もある。そのような場合患者の特殊性を考慮し、長期の反復投与毒性試験成績は必ずしも必要とされない。それまでの非臨床及び国内外の臨床試験成績を基に、薬剤の蓄積性、有害性と、その回復性等を精査した上で、継続する臨床試験における留意点、注意深くモニターしてゆく項目を明らかにし、一方で患者には投与時点での安全性に関する情報に限りがあること、予想される好ましくない変化等のリスクを再度伝え、投与を継続するかどうかの判断の機会を患者或いは家族に与えた後、同意を取得することにより治験を継続することは可能と考える。これは、抗がん剤の Phase I 試験が標準療法のな

<sup>3</sup> 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験に関するガイドライン適正化研究班 抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン、薬理と治療 26, (4) 9-22, 1998

い患者を対象としている<sup>4</sup>という特殊性を考慮したものである。

---

<sup>4</sup>抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン、薬新薬第9号、1991年2月4日

Q3：抗がん剤の申請に必要な長期反復投与毒性試験の投与期間は、ICHM3 ガイドラインに準拠する必要があるか？

A3：必ずしも ICHM3 ガイドラインに準拠する必要はない。「細胞毒性型」抗がん剤のように、毒性が強く、例えば臨床で間歇投与されるような薬剤の場合、申請に必要な反復投与毒性試験の投与期間はげっ歯類、非げっ歯類ともに最長で6ヵ月間でよい場合もある。

<解説>

「細胞毒性型」抗がん剤のように、毒性が強くまた比較的短期に毒性が発現する薬剤においては慢性毒性プロファイルは6ヵ月間投与で十分把握できると考えられ、「細胞毒性型」抗がん剤の場合は申請に際しげっ歯類、非げっ歯類ともに最長で6ヵ月間の投与期間でよい場合もある。「非細胞毒性型」抗がん剤で長期に使用される可能性がある場合はげっ歯類では6ヵ月間、非げっ歯類では9ヵ月間の反復投与毒性試験を実施することが望ましい。ちなみに、「細胞毒性型」抗がん剤の反復投与試験の投与期間について米国では28日間 (DeGeorge ら) あるいは6～8サイクルないし最大6ヵ月間 (Leighton)、欧州では最大6ヵ月間 (CPMP) でよいとされている (付表1)。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 (64 FR 34259, June 25, 1999) 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がん剤が例示されている。



Q4：抗がん剤の場合、Phase Iにおいても女性が対象になりうるが、ICHM3ガイドラインに準拠し、Phase I 開始までに生殖発生毒性試験を実施しておく必要があるか？

A4：必ずしも ICHM3 ガイドラインに準拠する必要はない。標準療法がない患者における Phase I において、妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患者を除外基準に設定し、かつ避妊を規定していれば、治験開始までに雌の受胎能及び初期胚発生に関する試験（以下、雌受胎能試験）及び胚・胎児発生に関する試験成績を得ておく必要はない場合もある。

<解説>

日本において、抗がん剤の Phase I を実施する場合の治験対象は標準療法がない患者と規定されており、「細胞毒性型」の抗がん剤の場合、除外基準を規定しかつ避妊していれば、治験開始前に生殖発生毒性試験を終了していなくてもよいという方向で容認されつつある。これらを踏まえ、日本において Phase I を開始するにあたっては上述のような妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある女性患者を治験の対象としないという除外基準を設けることにより、標準療法がない患者における Phase I に際してはその開始までに雌受胎能に関する試験及び胚・胎児発生に関する試験を終了していなくともよい。治験の実施に際しては、胚・胎児に対する影響が予想されること、あるいはそれらを検討するための動物試験が終了していないことを治験参加同意説明文書に明記し、避妊を徹底する必要がある。また、妊娠検査の実施も考慮すること。

CPMP のガイダンスにおいては、Phase I に限らず申請においても抗がん剤の生殖発生毒性試験は必須とされていない。DeGeorge らの論文においても、「細胞毒性型」抗がん剤では Phase I 開始までに生殖発生毒性試験を実施することは必須とされていない。しかし、「非細胞毒性型（慢性投与される）」抗がん剤のうち chemopreventive な薬剤では、Phase I 開始前に受胎能に関する試験および胚・胎児発生に関する試験の検討の必要性が示されている（付表2）。

なお、雄の授胎能試験は ICHM3 ガイドラインにおいても、雄生殖器の評価が反復投与毒性試験で行われていれば Phase I 開始までに必要ではないとされている。雄生殖器の病理組織学的検査で異常がみられた場合、あるいは病理組織学的検査では検出されにくい精子への影響や精液中への薬物の移行等が予測される場合は、治験参加者に投与中ならびに投与終了後適切な期間、例えば 12 精上皮周期に相当する 6 ヶ月間<sup>5</sup>避妊を徹底させる等の対策を考慮する必要がある。

<sup>5</sup> 毒性試験講座、11 発生毒性、6.1 精巣及び精子の検査、谷村 孝 編、(株) 地人書館、1992 年

Q 5 : 予備試験等で催奇形性が明らかな薬剤でも、申請に際し胚・胎児発生に関する試験並びに胎盤通過性・乳汁移行に関する薬物動態のデータが必要か？

A 5 : 試験の必要性は薬物ごとにケースバイケースで判断すべきであるが、予備試験成績や類薬の情報等から胚致死作用や催奇形性が明らかで、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するなら、申請に際し胚・胎児発生に関する試験並びに胎盤通過性・乳汁移行に関する薬物動態のデータは必要ない場合もある。

<解説>

試験の必要性は薬物ごとにケースバイケースで判断すべきであるが、予備試験において胚・胎児死亡や奇形が観察される場合等、生殖発生毒性試験の予備試験成績及び薬理作用あるいは類薬の情報から催奇形性が明らかであることが証明でき、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する（授乳婦については授乳を中止させる）等の適切な対策を講じているのであれば、申請に際し胚・胎児発生に関する試験及び胎盤通過性・乳汁移行に関する薬物動態試験の成績は必要ない場合もある。「非細胞毒性型」抗がん剤等類薬の情報から催奇形性が明らかでなく、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ない薬剤の場合は、通常の試験を実施すべきである。

なお、CPMP のガイダンスにおいて、生殖発生毒性試験は必須とされていない。また、胎盤通過性・乳汁移行に関する薬物動態試験については記載がない。DeGeorge らの論文においては、申請までに胚・胎児発生に関する試験は必要とされているものの、予備試験等で催奇形性が明らかな場合の取り扱いや胎盤通過性・乳汁移行に関する薬物動態試験についての記載はない（付表2）。

毒性が強く、臨床において間歇投与されるような抗がん剤の胚・胎児発生に関する試験あるいはその予備試験を実施するに際しては、投与量や投与頻度等通常の薬物と異なる試験デザインの工夫が必要な場合がある（注1、注2）。

Q6：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がん剤でも、申請に際し受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（以下、受胎能試験）及び出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（以下、出生前・出生後試験）のデータが必要か？

A6：試験の必要性は薬物ごとにケースバイケースで判断すべきであるが、胚・胎児発生に関する試験（あるいはその予備試験）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がん剤で、かつヒトにおいて妊婦・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するのであれば、申請に際し雌の受胎能試験及び出生前・出生後試験データは必ずしも必要としない場合がある。また、雄の授胎能試験についても、反復投与毒性試験において雄性生殖器に影響がみられた薬剤については試験の実施を必要としない場合がある。

#### <解説>

試験の必要性は薬物ごとにケースバイケースで判断すべきであるが、胚・胎児発生に関する試験（あるいはその予備試験）成績や薬剤の作用機序等から生殖発生毒性が明らかである抗がん剤でかつ妊婦・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する（授乳婦については授乳を中止させる）等の適切な対策を講じているのであれば、申請に際し雌の受胎能試験及び出生前・出生後試験を実施する必要がない場合もある。雄の授胎能試験については、適切な方法を用いて検討された生殖器の病理組織学的検査の方が一般的に予測性に優れると考えられることから、反復投与毒性試験において雄性生殖器に影響がみられた薬剤については基本的に試験の実施を必要としないが、みられた所見を使用上の注意に記載する等して注意を喚起する必要性を考慮すべきであると考えられる。

CPMP のガイダンスにおいては、いずれの生殖発生毒性試験も必須とされていない。また DeGeorge らの論文においても、受胎能試験及び出生前・出生後試験は「非細胞毒性型（慢性投与される）」抗がん剤のうち、chemopreventive な薬剤及びホルモン剤の場合は申請前に実施が必要（ホルモン剤の出生前・出生後試験は対象患者の種類及び投与期間による）とされているのみで、その他の「非細胞毒性型」抗がん剤及び「細胞毒性型」抗がん剤では必須とされていない（付表2）。

毒性が強く、臨床において間歇投与されるような抗がん剤の受胎能試験及び出生前・出生後試験を実施するに際しては、投与量や投与頻度等通常の薬物と異なる試験デザインの工夫が必要な場合がある（注1、注3）。

Q7：Phase I 開始までに遺伝毒性試験の実施が必要か？

A7：Phase I 試験が標準療法のない患者において実施されるのであれば、「細胞毒性型」抗がん剤の場合は、通常 Phase I 試験開始時には遺伝毒性試験の成績は必要とされない。

<解説>

平成 10 年 11 月 13 日の医薬審第 1019 号 添付「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」の「7. 遺伝毒性試験」の項には以下のように記載されており、抗がん剤を開発する際の例外事項について別段の記載はない。

7. 遺伝毒性試験

初めてヒトに投与する前には、*in vitro* 試験による変異原性及び染色体異常誘発性の評価が一般的に必要とされる。判定困難な結果又は陽性の結果が得られた場合には、追加試験を実施すべきである。標準的な組み合わせの遺伝毒性試験は、第 II 相試験の開始前に完了しているべきである。

しかし、「細胞毒性型」抗がん剤はその作用機序から遺伝毒性が予測されるため、後述する米国、欧州の考え方と同様、Phase I 開始時に遺伝毒性試験の成績は必要とされないと考えて問題ない。

米国の場合、DeGeorge らの論文には、健常人を使わないのであれば、通常、Phase I 開始時に遺伝毒性試験の成績は必要とされないと記載されている。

欧州では CPMP のガイダンスに、「通常 Phase I/II に参加する患者には標準療法はないので、Phase I/II 試験開始時には遺伝毒性試験の成績は必要ない。Phase III 開始及び販売申請の前までには *in vitro* 試験を完了してはいくなくてはならない」との記載がある。

Q8：承認申請時において、抗がん剤のがん原性試験成績は必要か？

A8：以下に示す、平成11年11月1日の医薬審第1607号添付「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン」の「2.4 用法・用途および適用患者集団」を参照し、ケースバイケースで判断する。

#### 2.4 用法・用途および適用患者集団

がん原性試験が必要な場合、通常、承認申請までに終了する必要がある。なお、大規模な臨床試験を実施するような場合においては、患者集団に特に発がんの懸念がなければ、がん原性試験を終了している必要はない。ある種の難治性疾患治療薬の場合、がん原性試験を承認申請前に実施する必要はない。むしろ、がん原性試験は承認後に実施すべきである。これは、生命を脅かすような疾患、あるいは重度の消耗性疾患に用いられる医薬品で、良い代替治療法がないような場合、その医薬品の早期入手を促進することになる。対象の患者集団で長期の延命が望めないような場合（2～3年以内）には、がん原性試験は要求されない。例えば、進行がんの治療を目的とした抗悪性腫瘍剤などでは、通常、がん原性試験を必要としない。抗悪性腫瘍剤が広く著効を示し、延命効果が著しい場合は、二次発がんの懸念がある。そのような医薬品が、腫瘍摘出後の患者に対し補助療法として用いられ、がん以外の適用に拡大される場合には、がん原性試験が通常必要となる。

#### <解説>

米国及び欧州においても以下の ICH ガイドライン(Step 5)に準じて日本と同様の考え方が示されている。

米国：Federal Register, Vol. 61, March 1, 1996, pages 8153

欧州：CPMP/ICH/140/95

Q9：併用療法を前提とした抗がん剤では臨床試験の実施に際して、併用投与毒性試験の実施が必要か？

A9：併用による毒性試験は、必ずしも必要ないが、代謝に関わる相互作用の可能性等について検討し、併用時の安全性（毒性増強の可能性）については十分に考察しておくことが重要である。また、得られた結果によっては併用投与による毒性試験の実施も検討すること。

<解説>

「新規抗悪性腫瘍薬を含む多剤併用療法の第 I/II 相試験の適正化に関する研究」班による抗悪性腫瘍薬の第 I/II 相試験のガイドライン（案）<sup>6</sup>の「臨床試験に必要な非臨床試験」の項に、以下の解説がある。

併用することによって単剤の効果を上回ること、および投与制限毒性を増強しない事を証明すべく努力する必要がある。しかし現在併用効果を正確に予測しうる方法はなく、将来その方法論を確立する必要がある。また単剤の pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) データに基づき併用時の安全性の確保ならびに発現しうる毒性について十分な考慮を行うことも重要である。

細胞毒性をもつ抗悪性腫瘍薬と細胞毒性をもたない分子標的治療薬との併用の機会も今後は増加するものと思われる。細胞毒性をもたない分子標的治療薬は臨床での第 I 相試験後、何らかの抗腫瘍効果を示唆する成績がえられた場合、第 II 相試験が行われる場合もある。また、臨床で併用の有効性を論理的に推論させるに十分な非臨床での抗腫瘍効果の増強、延命効果が証明されている場合、第 I 相試験後単独使用による第 II 相試験なしで標準的治療に当該薬剤を加えた併用第 I/II 相試験を行いその結果をもとに第 III 相試験に入る事もありうる。

抗がん剤の併用投与に際しては、一般的に抗がん剤は強い毒性を示すことから、併用により、それぞれの毒性が増強されるかあるいは新たな毒性が発現するかどうかの考察が要求される。そのためには併用される各薬剤の毒性標的臓器、毒性の程度、薬効作用機序及び薬物動態について情報の収集が必要である。特に、代謝酵素による相互作用の可能性についての考察は重要である。

<sup>6</sup> 新規抗悪性腫瘍薬を含む多剤併用療法の第 I/II 相試験の適正化に関する研究班 抗悪性腫瘍薬の第 I/II 相試験のガイドライン（案）、最新医学、56 巻、6 月増刊号、229 - 255、2001

海外では、米国のDeGeorgeらの論文において、同様に以下の考えが示されている。「細胞毒性型薬剤の併用において、非臨床試験では毒性を軽減し、ベネフィットを最適化するための投与方法や投与用量を検討することができるが、併用により毒性が増加するような相乗的相互作用があると考えなければ、非臨床試験の実施は必須ではない。相乗的な影響が予想される場合、すなわち、一方の薬剤が併用薬の代謝や排泄に影響する場合、あるいは両薬剤が共通の代謝過程、または細胞機能を標的とする場合等では、併用の非臨床試験の実施が推奨される。」欧州では併用投与に関するガイダンスはない。

なお、抗がん剤の併用による臨床試験を実施する際には、担がん動物を用いた薬効薬理試験が実施される場合があり、この試験から、併用による有効性に加えて安全性についても情報が得られる。

Q10：抗がん剤の安全性薬理試験の実施はPhase I 開始までに必要か？

A10：以下に示す、平成13年6月21日の医薬審発第902号 別添「安全性薬理試験ガイドライン」の「2.9試験が不必要な条件」を参照し、判断する。

#### 2.9 試験が不必要な条件

被験物質の薬理学的特性が十分に明らかにされており、全身曝露もしくは他の器官、組織への分布が低いことが認められている局所適用剤（例として経皮もしくは点眼）には安全性薬理試験が不要かもしれない。

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。特異的受容体に対し高度に標的化を成し遂げたバイオテクノロジー応用製品に対しては、毒性もしくは薬力学的試験の一部としての安全性薬理エンドポイントを評価することで十分な場合がしばしばある。従って、これらの製品に対しては、安全性薬理コアバッテリー試験を削減または省略することが出来る。新規治療分類を代表する薬剤もしくは高度な受容体特異性が得られていないバイオテクノロジー応用製品に対しては、安全性薬理試験によるより詳細な評価が考慮されるべきである。

他には例えば薬力学及び薬物動態が類似している新規塩化合物の場合のように安全性薬理試験が不要な追加的除外例がある。

#### <解説>

海外では、CPMPのガイダンスにおいて、新規の作用機序を有する薬物では、Phase I 試験を開始する前に安全性薬理試験の実施が必要であるとされている。DeGeorgeらの論文では抗がん剤の安全性薬理試験について特別な規定はないが、ICH S7A で合意された結果である上記「安全性薬理ガイドライン」が適用されるものと考えられる。



- 注1) 「細胞毒性型」抗がん剤の場合には臨床適用時に間歇投与を用いることが多いが、これは骨髄毒性、消化管障害等の dose limiting toxicity を最小限におさえ、回復の機会を与えたうえで、有効投与量をなるべく高いものとするという狙いがある。臨床と同様の投与方法（間歇投与等）を動物試験においても採用することは、「細胞毒性型」抗がん剤の一般毒性試験においては既に認められつつあるが、生殖発生毒性試験では、間歇投与を行うとステージ依存性あるいは妊娠日に特異的な毒性を見逃す危険性がある。一方、連日投与が可能な投与量は間歇投与する臨床投与量よりも低くなることが考えられる。
- 注2) 器官形成期には胚における状況が日々刻々と変化し、それとともに薬物に対する反応も変化するため、間歇投与によって薬物の影響をすべて評価することには困難性があることを理解する必要がある。しかし、「細胞毒性型」抗がん剤は殆どの場合、催奇形性ないし胎児致死作用等の胎児毒性を有すると予測され、妊婦に対する適用は禁忌であるか、流産を前提として母体の治療に用いられている。従って奇形の感受性期を特定したり、発現する奇形の種類について全て網羅するための試験デザインは必ずしも要求されない。胎児毒性が陰性であることを証明するためには器官形成期を通じて投与する必要があるが、陽性結果については必ずしも全期間投与しなくとも確認することは可能である。一般的に高感受性とされている器官形成期中期（ラットでは妊娠8-12日等）への短期投与や間歇投与、場合によっては単回投与により、胎児毒性（致死作用、成長抑制作用、特に催奇形作用）を証明することも実際的である。
- 注3) 受胎能試験においては、交配前の配偶子形成に及ぼす影響と、生殖行動や授精機能に及ぼす影響、さらには授精、着床や初期胚発生に及ぼす影響等、多岐にわたる機能やステージ（ICHガイドラインではA及びB）を包含している。このうち交配前の投与期間（ステージA）については、間歇投与や短期間投与による評価が可能と考えられる。その際、経時的な変化や回復性を追うような試験デザインを採用する、あるいは適切な病理組織検査等を実施し影響の痕跡を見逃さない工夫を行う。雌の妊娠初期（ステージB）への影響を間歇投与によってすべて評価することは困難である。臨床的に意味のある投与量で実施するためには、ステージをさらに分割する短期分割投与のような工夫が必要であろう。

付表 1 反復投与毒性試験に関する欧米のガイダンス・論文

米国 (JJ DeGeorge)	Phase I	NDA	備 考
細胞毒性型			原則として、投与スケジュール及び期間は臨床試験に合わせる。
	○		Phase I開始までにげっ歯類でSTD10（10%の動物が顕著な毒性を発現する用量）を明らかにする。非げっ歯類では、げっ歯類のSTD10の1/10の用量（mg/m <sup>2</sup> 換算で）で発現する毒性を確認する試験を実施する。
		○	げっ歯類、非げっ歯類で実施する。毒性試験の投与期間は臨床投与期間と同じ期間は投与を行うが、28日を超えて投与する必要はほとんどない <sup>1)</sup> 。
非細胞毒性型 (慢性投与される抗がん剤)			原則として、投与スケジュール及び期間は臨床試験に合わせる。
	○		Phase I開始までにげっ歯類でSTD10（10%の動物が顕著な毒性を発現する用量）を明らかにする。非げっ歯類では、げっ歯類のSTD10の1/10の用量（mg/m <sup>2</sup> 換算で）で発現する毒性を確認する試験を実施する。
		○	げっ歯類、非げっ歯類で実施する。毒性試験の投与期間は臨床投与期間にあわせる。最長、げっ歯類で6カ月、非げっ歯類で12カ月の投与を行う。ホルモン療法や免疫調整薬での限定されたphase I/II試験では、28日間の反復試験でも通常は十分である。
欧州 (CPMP)	Phase I	Phase II 以降	備 考
			投与スケジュールは臨床予定投与スケジュールにできるだけ合わせる。重大な標的臓器毒性と、その回復性に特に留意する。
	○		Phase I開始までに2種のげっ歯類を用い、2~4週又は1~2サイクルの試験を実施する <sup>2)</sup> 。新規性の高い薬物では、げっ歯類、非げっ歯類で実施する。
		○	げっ歯類、非げっ歯類で実施する。臨床試験での投与が連日投与、間欠投与の如何にかかわらず、毒性試験の投与期間は少なくとも臨床投与期間と同じ期間は投与を行う。但し、投与期間が6カ月を超える必要はない。

○：開始までに必要

<sup>1)</sup> 長期反復投与毒性試験として6~8サイクル、あるいは6カ月までの投与期間が望ましいとの報告もある (J. Leighton, Regulatory considerations for preclinical development of anti-cancer drugs, The Toxicology Forum-Winter Meeting 2002)。

<sup>2)</sup> Phase I及びII試験では、通常確立した治療法が無い患者で実施することが望ましいと記述されている。

付表2 生殖発生毒性試験に関する欧米のガイダンス・論文

米国 (DeGeorge)		PhaseI	NDA	備 考
細胞毒性型			Seg II	試験成績は開発中（申請より前）に提出する。
非細胞毒性型 （慢性投与される抗がん剤）	Chemopreventives	(Seg I, II)		抗がん剤以外の薬剤の開発に準じる。
			Seg I, II, III	
	Adjuvant		Seg II	
	Hormone		Seg I, II	
			(Seg III)	Seg IIIについては、ホルモン療法の対象患者の種類及び投与期間によっては必須となる。 エストロゲンagonist及びantagonistでは新生児の生殖器官毒性への毒性試験も推奨される。
	Immunomodulator		Seg II	
モジュレータ	Multidrug resistance-reversing agent		Seg II	
	Radiation and Chemotherapy sensitizer		Seg II	
	Chemoprotection		Seg II	併用する化学療法剤に催奇形性がない場合は、本薬剤単独で実施する。 併用する化学療法剤に催奇形性がある場合は、本薬剤によりその毒性が抑制されるか検討することが望ましい。
欧州 (CPMP)		PhaseI	PhaseII以降	備 考
				細胞毒性型・非細胞毒性型抗がん剤とも、生殖機能を障害することは既知であるので、生殖発生毒性試験は必須ではない。しかし、妊婦に投与されるかもしれないので、生殖機能への影響について検討することが推奨される。

( ) : 開始までに実施することが望ましい

Seg I : 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Seg II : 胚・胎児発生に関する試験

Seg III : 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験