

医 薬 審 第 3 2 6 号
平成 1 2 年 2 月 2 2 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

「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

医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料のうち、毒性に関する資料については、平成元年9月11日薬審第24号厚生省薬務局審査第一課長・審査第二課長・生物製剤課長通知別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」（以下「毒性試験法ガイドライン」という。）により取り扱っているところであるが、今般、別添のとおり「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」を定めたので、下記事項を御了知の上、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対する周知方よろしく願いたい。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）が組織され、その合意に基づき、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床試験における安全性評価」（以下「ICHガイドライン」という。）が制定された。

2. ICHガイドラインの要点

標記ガイドラインは、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を適切に行うための一般原則を示すものであり、「毒性試験法ガイドライン」、平成11年11月1日医薬審第1604号厚生省医薬安全局審査管理課長通知別添「遺伝毒性試験ガイドライン」及び同日付医薬審1607号厚生省医薬安全局審査管理課長通知別添「がん原性試験ガ

イドライン」を補完するものである。

3. ICHガイドラインの取り扱い

この通知の施行の日より、本通知に基づいて実施された試験による資料を医薬品の製造（輸入）承認申請に添付すべき資料とすることができる。

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

1 緒言

1.1 背景

バイオテクノロジー応用医薬品（以下「バイオ医薬品」とする。）は1980年代初期に初めて開発され、1980年代後期には最初のバイオ医薬品が承認された。バイオ医薬品の安全性に関する評価については、各極の規制当局からガイドライン及び指導（ポイント・ツー・コンシダー）に関する文書が公表されている。規制当局から入手可能なこれらの文書は、新しいバイオ医薬品を開発する上での有益な基礎知識を与えるであろう。

バイオ医薬品が申請されるにつれて、多くの経験が蓄積されてきた。本ガイドラインは、これまでに蓄積された経験の厳密な精査に基づき作成され、科学的に受け入れ可能なバイオ医薬品の非臨床安全性試験計画を立案するための一般的な原則を提供することを目的としている。

1.2 目的

バイオ医薬品の承認に関する基準は日、米及びEUとも一般に類似している。臨床開発及び製造承認のために必要な非臨床安全性評価については、各極とも柔軟性があり、場合に即し、科学に基づいた研究方法を採用している。急速に発展しているこの分野においては、各極とも共通の理解を持ち、継続的な意見交換を行う必要がある。

非臨床における安全性評価の主な目的は、1)ヒトに適用する際の安全な初回投与量とその後の増量計画を設定すること；2)毒性の標的となる恐れのある臓器を特定し、その毒性が可逆的なものであるかの検討を行うこと；3)臨床でのモニタリングを実施する際の安全性の評価項目を見出すことである。本ガイドラインで示される原則に従うことにより、バイオ医薬品の開発に必要な非臨床安全性試験成績の質及び整合性の向上を図ることを目指すものである。

1.3 適用範囲

本ガイドラインはバイオ医薬品の非臨床安全性評価において推奨される基本的な枠組みを示すことを主眼としている。本ガイドラインは細菌、酵母、昆虫、植物及び哺乳動物細胞を含む種々の発現系を用いて、特性解析がなされた細胞に由来する医薬品に適用される。これらのバイオ医薬品は、*in vivo*の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされうる。有効成分としてタンパク質及びペプチド、それらの誘導体及びこれらを構成成分とする製品が含まれる。これらは、培養細胞から抽出されるか、トランスジェニック植物やトランスジェニック動物による産生を含む組換えDNA技術を応用して製造される。例えば、サイトカイン、プラスミノーゲンアクチベーター、組換え血漿因子、増殖因子、融合タンパク質、酵素、受容体、ホルモン及びモノクローナル抗体等が掲げられるが、これらに限るものではない。

本ガイドラインに示される原則は、組換えDNA由来のタンパク質ワクチン、化学合成ペプチド、血漿由来製剤、ヒト組織から抽出した内在性のタンパク質及びオリゴヌクレオチド製剤にも適用される。

本ガイドラインは抗生物質、アレルゲンエキス、ヘパリン、ビタミン、細胞性血液成分、従来の細菌若しくはウイルスワクチン、DNAワクチン又は細胞治療及び遺伝子治療には適用されない。

2. 被験物質の規格

不純物や混入物質の存在により、安全性に関する問題が生じる可能性がある。不純物や混入物を定性的に特定する非臨床試験計画を設定するより、それらを除去する精製過程をおく方が望ましい。すべての場合において、非臨床試験計画を適切に立案するためには、バイオ医薬品の特性が十分に解析されている必要がある。

バイオ医薬品には、細菌、酵母、昆虫、植物及び哺乳動物細胞由来の宿主細胞成分の混入に起因するリスクが伴う可能性がある。このような宿主細胞成分の混入によりアレルギー反応やその他の免疫病理学的反応が惹起される可能性がある。核酸の混入に起因する有害作用は理論上ありうることはあり、宿主のゲノムに組み込まれる可能性もある。昆虫、植物及び哺乳動物細胞、又はトランスジェニック植物及びトランスジェニック動物由来の医薬品の場合にはさらにウイルス感染の危険性もある。

一般的に、最終的な薬理試験及び毒性試験に用いる検体は、臨床試験で最初に使用することが予定されているものと同等でなければならない。しかし、開発の過程において製品の品質及び収量を向上させるために製造工程に変更を加えることが通常行われることは認識されている。実験動物で得られた知見をヒトに外挿する際には、そのような変更が大きな影響を与えるのかを十分に考慮しなければならない。

新規若しくは改良された製造工程を用いた場合又は製品若しくは製剤に重大な変更を加えた場合には、開発期間中の被験物質の同等性を示さなければならない。同等性は、生化学的及び生物学的特性(確認試験、純度、安定性及び力価)に基づいて評価することができる。追加試験(即ち、薬物動態試験、薬力学試験及び安全性試験)が必要となる場合もある。その場合には、用いる試験方法の科学的根拠について明らかにされなければならない。

3. 非臨床安全性試験

3.1 一般原則

非臨床安全性試験の目的は、臨床試験実施前のみならず臨床開発の全段階を通じて、医薬品の薬理作用及び毒性作用を明らかにすることである。In vitro 及びin vivo試験のいずれをも実施することで、これらの特性が明らかとなる。臨床的に広く使用されている医薬品と構造的及び薬理学的に同等であるバイオ医薬品の場合、毒性試験を簡略化してもよいことがある。

非臨床安全性試験においては、以下の点について考慮しなければならない。

1)適切な動物種の選択、2)年齢、3)生理的状态、4)投与量、投与経路、投与方法等を含めた投与計画、5)使用条件下での被験物質の安定性

毒性試験は、「医薬品の安全性試験の実施に関する基準（以下「GLP」という。）」に適合して実施されることが求められている。しかし、バイオ医薬品で必要とされることの多い特殊な試験系の中には、完全にはGLP適合で実施することができないものがある。このような場合には、GLPに適合していない部分を明確にし、安全性評価全体に対する重要性について評価しなければならない。GLPに完全には適合していない試験でも、得られるデータが臨床試験の実施や製造承認申請のために用いてはならないことを必ずしも意味しない場合がある。

バイオ医薬品ではその特徴的かつ多様な構造並びに種特異性、免疫原性及び予想外の多形質発現活性の生物学的性質のため、医薬品の従来の毒性試験法が適切ではない場合がある。

3.2 生物学的活性/薬力学

その製品のどの作用が臨床活性と関連しているか明らかにするための *in vitro* 定量法により、生物学的活性を評価することができる。樹立細胞系又は初代培養細胞を使用することは、細胞の表現型や増殖に及ぼす直接的な効果について検討するために有用である。多くのバイオ医薬品には種特異性があるため、毒性試験においては適切な動物種を選択することが重要である。*In vivo* 活性についてある特定の性質を予測したり、ヒトを含む複数の動物種のバイオ医薬品に対する相対的な感受性を定量的に評価したりするために、哺乳動物由来の培養細胞系を利用することもできる。このような試験は、例えば受容体占有率、受容体との親和性又は薬理作用を明らかにしたり、*in vivo* の薬理試験や毒性試験をさらに進めるために適切な動物種を選択するために計画されることがある。これらの *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果をあわせて評価することは、得られた知見をヒトに外挿する上で有用である。作用機序の解明などの薬理活性を評価するための *in vivo* 試験は、臨床試験でその製品が利用される根拠を示す目的でしばしば用いられる。

モノクローナル抗体に関しては、その抗原特異性、補体結合性及び標的組織以外のヒト組織に対する意図されない反応性及び細胞毒性などを含めて、その抗体の免疫学的特性について詳細に検討されなければならない。このような交差反応性試験は一連のヒト組織を用いた適切な免疫組織化学的方法によって実施されなければならない。

3.3 動物種/モデルの選択

多くのバイオ医薬品では、種・組織特異性を伴う生物活性のために、汎用される動物種（例えば、ラット、イヌ）を使用した標準的毒性試験はしばしば意味をなさない。安全性評価は、適切な動物種が用いられるよう計画されるべきである。適切な動物種は、その動物種に受容体又はエピトープ（モノクローナル抗体の場合）が発現しており、被験物質が薬理的活性を

示すような動物種である。いくつかの手法(例えば、免疫化学的試験、機能試験)により、適切な動物種を決めることができる。受容体及びエピトープの分布を知ることができれば、in vivoで毒性を示す可能性に関する有力な知見を得ることができる。

モノクローナル抗体の試験のための適切な動物種は、意図するエピトープを発現し、ヒト組織の場合と類似した組織交差反応性を示すような動物種である。このような動物種を用いることで、エピトープへの結合や意図しない組織交差反応性によって引き起こされる毒性の評価を最も効果的に行うことができる。意図するエピトープを発現していない動物種であっても、意図しない組織交差反応性がヒトとほぼ同等であることが示されるのであれば、いくつかの毒性評価に用いる余地は残されている。

安全性評価は、通常二種類の適切な動物種を使用するように計画される必要がある。しかし、正当な理由が示されていれば、一種類の適切な動物のみで十分である場合がある(例えば、適切な動物種が一種類しか確認されていない場合やバイオ医薬品の生物学的特性が十分に解明されている場合)。さらに、短期試験で毒性を解析するのに二種類の動物種が必要である場合でも、引き続き行われる長期試験では一種類の動物種のみで試験を行う妥当性を示すことが可能である場合もある(例えば、短期試験において、二種類の動物種が同様の毒性のプロファイルを示した場合)。

適切でない動物種を用いた毒性試験では誤った結論が導かれることがあるため、推奨できない。適切な動物種が存在しない場合、ヒト型受容体を発現させたトランスジェニック動物あるいはその動物にとっての相同タンパク質等を用いることも検討すべきである。当該医薬品とそのヒト型受容体の相互作用がヒトで期待される相互作用と同様な生理学的な反応を引き起こす場合、ヒト型受容体を発現したトランスジェニック動物モデルを使用して得られた情報は最も有効なものとなる。相同タンパク質を用いることで有益な情報が得られる場合もあるが、相同タンパク質と臨床上用いられる予定の製品間で、製造工程、不純物及び混入物質の程度、薬物動態並びに厳密な意味での薬理作用機序が異なっている可能性があることに注意すべきである。トランスジェニック動物モデル及び相同タンパク質のいずれも用いることができない場合に、重要な機能に関する項目(例えば、心血管系及び呼吸器系等)の評価を含めた一種類の動物種を用いた限定的な毒性試験(例えば、14日間以内の反復投与毒性試験)によりいくつかの側面について毒性評価を行うことは、慎重を期す必要がある。

近年、ヒト疾患と類似していると考えられる実験動物モデルの開発がめざましい進歩を遂げている。これらの動物モデルには、誘発性及び自然発症性病態モデル、遺伝子ノックアウトモデル並びにトランスジェニック動物が含まれる。これらのモデルは、製品の薬理作用、薬物動態及び用量設定を決定する際にさらなる知見をもたらすばかりでなく、安全性(例えば、病態の進行に悪影響を及ぼすことの評価)を評価する上で有益であろう。病態動物モデルで実施した試験が、正常な動物による毒性試験の代わりに受け入れ可能なものとして用いられる場合もありうる(注1)。その際には、このような病態動物モデルを用いて安全性を評価する科学的な妥当性が明確にされなければならない。

3.4 動物数/性別

各投与量毎に使用される動物数は、毒性の検出能力に直接影響を及ぼす。例数が少ない場合、毒性の重軽症度とは無関係に発現頻度のみが観察されることとなるため、毒性事象の観察を誤ることにつながる。しばしば、ヒト以外の霊長類を用いた試験の場合に起きるように、例数に起因するこうした限界は、観察の頻度を増やしたり観察期間を延長したりすることで部分的には補うことができる。一般的には雌雄両方を用いるべきであるが、一方を省略する場合には、妥当性を示さなければならない。

3.5 用法/用量の設定

投与経路及び投与回数は、臨床適用で予定される投与方法に可能な限り近い形にするべきである。使用される動物種における医薬品の薬物動態及び生物学的利用率並びに実験動物に安全かつ人道的に投与しうる投与用量について考慮するべきである。例えば、有効成分の消失速度が速い場合及び溶解性が低い場合、これを補うために、実験動物では投与回数を臨床試験で予定される投与計画に比べて増やすこともありうる。このような場合には、臨床での投与用量に対する実験動物での相対的な投与量について明示しなければならない。また、投与量、濃度、剤形及び投与部位の影響も考慮しなければならない。投与方法や動物の種による大きさ、又は生理学的理由による限界のために生物学的利用率に限界があり、投与経路を変更しなければならないような場合には、臨床で予定されている投与経路以外の経路で投与することも受け入れられうる。

投与量は、毒性用量及び無毒性用量 (NOAEL) を含み、用量-反応関係に関する情報が得られるように設定しなければならない。毒性がほとんどないか、全くないある種の医薬品では、明確な最大用量を求めることができないことがある。このような場合は、その用量設定及び計画されているヒトへの投与回数についての根拠について、科学的な妥当性が求められる。高用量の設定のためには、予想される薬理作用・生理作用、適切な試験材料の使用及び意図される臨床での適応について考慮しなければならない。選択された動物の細胞に対する医薬品の親和性やその細胞に対する力価がヒト細胞よりも低い場合には、さらに高用量で試験することも重要である。十分な安全域を求めるために必要とされる、ヒトへの投与回数は、バイオ医薬品の分類とその臨床適応によって異なる。

3.6 免疫原性

ヒトへ適用されるバイオ医薬品の多くは、動物で免疫原性を示す。そのため、反復投与毒性試験を行う際には、これらの試験の解釈に役立てるために、この種の医薬品の投与に伴い産生された抗体を測定しなければならない。抗体反応の特性 (例えば、力価、応答した動物数、中和または非中和) を明らかにし、また、その発現は、薬理的又は毒性学的変化との関連性について検討しなければならない。特に、データを解釈する際には、抗体の産生が薬

物動態/薬動力学的パラメーター、副作用の発現率・重篤度、補体の活性化又は新しい毒性作用の発現にどう影響するかについても考慮すべきである。また、免疫複合体の形成や沈着に関連して起こりうる病理学的変化の評価についても注意を払わなければならない。

大部分の実験動物で免疫応答によってバイオ医薬品の薬理作用又は毒性作用が中和されない限り、抗体が検出されることだけをもって、非臨床安全性試験を早い段階で中止したり、試験期間を変更したりしてはならない。ほとんどの場合、バイオ医薬品に対する免疫応答は、ヒトの場合と同様に変動しやすい。このような問題が安全性試験のデータの正当な解釈を妨げるものでない以上、重要な所見を抗体反応に起因するものとしてはならない。

動物で抗体の産生が誘導されたということは、ヒトにおける抗体産生の可能性を予測するものではない。ヒトではヒト型化されたタンパク質に対しても血清抗体が産生されることがあり、またしばしば抗体が存在しても治療効果が持続する。ヒトでは遺伝子組換えタンパク質に対して重篤なアナフィラキシー反応が起こることは稀である。これらの観点から、モルモットのアナフィラキシー試験では、一般的にタンパク質製剤では陽性の結果が得られるものではあるが、ヒトでも同様の反応が起こると予測することはできない。したがって、このようなアナフィラキシー試験は、これらタンパク質製剤を画一的に評価する目的では、ほとんど価値がないと考えられる。

4. 個別留意事項

4.1 安全性薬理試験

適切な動物モデルを用いて有害な薬理活性が認められるかどうかを検討することは重要であり、また、必要な場合には、毒性試験又は臨床試験においてその活性をモニターすることを特別に組み込むことも重要である。安全性薬理試験は毒性評価の機能的な指標となる。これらの指標は、独立した試験若しくは毒性試験に組み込まれた形で検討される。安全性薬理試験の目的は、主要な生理的機能（例えば、循環器系、呼吸器系、腎臓系、中枢神経系）に及ぼす機能的な影響を明らかにすることである。この検討には、単離した臓器やその他の *in vitro* の試験系も含まれる。このような試験のすべては、ヒトでの臨床使用及び適応に関して十分に考慮されるべき特定の臓器毒性について、作用機序に基づいた説明ができるようにするためのものである。

4.2 曝露評価

4.2.1 薬物動態・トキシコキネティクス

バイオ医薬品に関する薬物動態試験に一律のガイドラインを作成することは困難である。適切な動物種における単回及び反復投与時の薬物動態試験、トキシコキネティクス及び組織分布試験は有益である一方、物質収支を評価するための画一的な試験からはあまり有益な情報は得られない。動物の種差に起因する薬物動態の差は、動物試験による予測や毒性試験における用量-反応関係の評価に大きく影響することがある。免疫系が関与したクリアラン

ス機構により薬物動態の特性が変化すると、薬物反応速度論的特性及び毒性データの解釈に影響を及ぼすことがある。医薬品の中には、本来的に、薬物動態に相関して薬力学的作用の発現が顕著に遅れたり(例えば、サイトカイン)、又は血漿中濃度に相関して薬力学的作用が持続したりするものがあるであろう。

薬物動態試験には可能な限り、毒性試験及び臨床上使用される製剤を用い、臨床試験で想定される投与経路で実施するべきである。吸収パターンは、剤形、濃度、投与部位又は投与用量により影響を受けることがある。できる限り、毒性試験期間中に全身性曝露について検討しておくべきである。

放射性標識したタンパク質を使用する場合は、その放射性標識体が当該タンパク質の非標識体と、活性及び生物学的性質が同等に保持されていることを示すことが重要である。標識タンパク質を用いた際に、臓器中の放射活性濃度及びオートラジオグラフィーのデータの解釈は、*in vivo*での代謝が速いことや放射標識結合が不安定なことから困難なこともある。また、特定のアミノ酸残基を置換した放射性トレーサーを用いた試験結果を解釈する際には、このアミノ酸が薬物と無関係のタンパク質やペプチドに再利用され取り込まれることがあるため、注意を要する。

曝露量及び投与量に基づく安全域を予測するために、臨床試験に先だって、適切な動物モデルを用いた試験を実施し、吸収、血中濃度及びクリアランスに関する情報がある程度得られていなければならない。

4.2.2 試験法

一種類又は複数の分析方法を採用するかどうかはケースバイケースで対応すべきであるが、科学的な根拠がなければならない。通常一種類のバリデートされた方法で十分であることが多い。例えば、放射性同位体標識したタンパク質を投与した後にTCA沈殿物の放射能を測定することによって十分な情報が得られることがあるが、一種類でも、被験物質に特異的な分析方法を用いる方が望ましい。理想的には、動物とヒトで同一の試験方法を用いるべきである。血漿中の結合タンパク質又は血漿/血清中の抗体が測定能力に及ぼしうる影響を明らかにしておくべきである。

4.2.3 代謝

バイオ医薬品の期待される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。したがって、その代謝経路は一般によく分かっている。一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ない。

生物学的マトリックス(例えば、血漿、血清、脳脊髄液)におけるバイオ医薬品の挙動及び結合タンパク質が及ぼしうる影響について理解することは、薬力学的作用を知る上で重要である。

4.3 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験からは、用量と全身又は局所毒性との関連性を明らかにする有益なデータが得られる可能性がある。これらのデータは反復投与毒性試験での投与量設定に利用できる。用量-反応関係の情報は、薬理試験又は動物モデルでの効力試験の一部としての、単回投与毒性試験により収集されることもある。

これらの試験の中に安全性薬理のパラメータを設定することを考慮する必要がある。

4.4 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験に使用する動物種を選択する際の考慮すべき点については、3.3を参照。投与経路及び投与方法（例えば、連日投与か間欠投与）は、予定されている臨床での適応又は投与量を反映すべきである。可能であれば、これらの試験にトキシコキネティクスを組み込むべきである。

薬理作用及び毒性作用の可逆性又は増悪作用の可能性の有無、さらに遅延毒性の可能性の有無などを明らかにするため、通常、試験計画の中に回復期間を設けなければならない。持続性の薬理/毒性作用をもたらすバイオ医薬品の場合には、回復観察群の動物に可逆的な回復が認められるまで観察しなければならない。反復投与毒性試験の試験期間は、予定されている臨床での投与期間及び適応に基づいて設定されなければならない。一般に、動物への投与期間はほとんどのバイオ医薬品の場合、1~3ヶ月とされている。短期使用（例えば、7日以内）及び急性の致死性疾患に対する適応が検討されているバイオ医薬品の場合、承認を得ることのみならず臨床試験を裏付けるために、2週間までの反復投与試験を実施することが適当と一般には考えられてきている。これに対し、慢性疾患に対する適応が検討されているバイオ医薬品の場合には、製造承認を得るために6ヶ月未満又はそれ以上の試験が実施される場合もあるが、一般的には6ヶ月の試験期間が適当と考えられてきている。臨床で長期使用を意図するバイオ医薬品の場合、長期毒性試験の期間について科学的妥当性を明確にしておかなければならない。

4.5 免疫毒性試験

免疫毒性学的評価には、免疫原性の可能性に関する評価も含まれる（3.6参照）。多くのバイオ医薬品は免疫系の亢進又は抑制を意図しているため、体液性免疫のみならず細胞性免疫にも影響を与えることがある。注射部位での炎症反応は、刺激反応が起こっていることを示唆することがある。しかしながら、単純な注射による外傷又は溶解液により誘発された特異的毒性作用が注射部位での毒性変化となることがあることを認識しておくことは重要である。さらに、標的細胞上の表面抗原の発現が変化する場合、このことは自己免疫反応を引き起こす可能性を示唆している。免疫毒性学的試験の計画には、このような問題を解明するための作用機序試験に先立ち、スクリーニング試験を必要とする。しかしながら、一般に行われている階層別試験方法又は標準的な一連の検査方法はバイオ医薬品の場合には推奨さ

れない。

4.6 生殖・発生毒性試験

生殖・発生毒性試験が必要であるかどうかは、そのバイオ医薬品の臨床での適応及び予想される対象疾患患者群により判断される（注2）。個別試験のデザイン及び投与計画は、種特異性、免疫原性、生物学的活性及び長い消失半減期に関連する事項に基づいて修正されうる。例えば、ある種の持続性の免疫作用を有するモノクローナル抗体については、新生児の免疫機能を調べるように修正された試験デザインのもとで、発育に及ぼす免疫毒性の可能性を評価しうる。

4.7 遺伝毒性試験

従来の医薬品について通常実施されてきた遺伝毒性試験の範囲と種類は、バイオ医薬品に対しては適切なものでなく必要とされない。また、大量のペプチド又はタンパク質を投与した場合、解釈不可能な結果が起こる可能性もある。もとより、このような成分がDNAや他の染色体成分に直接相互作用するとは考えにくい（注3）。

遺伝毒性について懸念のあるバイオ医薬品（例えば、複合タンパク製剤内に有機性の結合分子が存在する場合）では、新しく開発された方法なども含めて、実施可能かつ適切な試験系で試験を行わなければならない。製造過程での混入物の遺伝毒性を評価するためには、標準的な遺伝毒性試験の実施は適切ではないと考えられる。しかし、そのような目的のためにこの試験を実施する場合には、その妥当性を明らかにすべきである。

4.8 がん原性試験

バイオ医薬品においては、標準的ながん原性試験は一般的に不適當である。しかし、バイオ医薬品の臨床での投与期間、患者群、その生物学的活性（例えば、増殖因子、免疫抑制剤等）によっては個別にがん原性の評価を行う必要がある。更に、がん原性に対する懸念がある場合は、リスク評価のために種々の試験方法を検討することとなる。

形質転換細胞の増殖や、増腫瘍性を誘導するクローン性増殖を保持又は誘発することが懸念されるバイオ医薬品については、対象となる患者群に対応した種々のヒト悪性腫瘍細胞及び正常細胞での受容体の発現に関して評価する必要がある。これらのバイオ医薬品については、受容体を発現する正常細胞または悪性腫瘍細胞の増殖を促進させる能力についても明らかにしなければならない。In vitroの結果から発がん性の疑われる場合は、適切な動物モデルを用いた試験により更に検討が必要となろう。長期反復投与毒性試験において細胞増殖の感度指標を加えることにより有益な情報が得られるだろう。

バイオ医薬品がげっ歯類に対して生物学的活性を有し、かつ免疫原性がなく、さらに他の試験においてがん原性評価を行うのに十分な情報が得られなかった場合には、一種類のげっ歯類でがん原性試験を行うことを考慮すべきである。用量の選択は慎重に行わなければならない。

らない。適切な用量を設定するには、薬物動態及び薬力学的評価項目を組み合わせ、対応する受容体の特性及び予定されているヒトでの暴露量を勘案するのが最も科学的な方法である。用量設定の理論的根拠については明らかにされるべきである。

4.9 局所刺激性試験

局所刺激性について検討しなければならない。市販される剤形での試験が必要である。しかし、妥当性があれば、類似した剤形を使用した試験でもよい場合もある。また、医薬品の有害作用の可能性については、単回又は反復投与毒性試験に組み込んで評価できる場合もあり、この場合、必ずしも独立した局所刺激性試験を実施する必要はない。

注釈

(注1)

病態動物モデルの使用は、毒性評価項目の明確化、臨床適応の選択及び適切な剤形、投与経路及び投与方法の決定において有益である。これらの病態動物モデルに関しては、試験結果を評価する際の参考として利用できる背景データが不足していることが多いということを留意しておかなければならない。このため、試験計画を最適化するために、同時に対照群やバックグラウンドのデータを収集することが重要である。

(注2)

適切な動物種がヒトを除く霊長類のみである場合には、ある特定の分類の化合物(例えば、インターフェロン)では生殖・発生毒性作用に関する多くの公表された情報が存在する場合がある。このような場合には、同様の作用が、その新しい、しかし類似した分子で惹き起こされる可能性が高いことを示すような作用機序試験があれば、通常生殖・発生毒性試験の必要性はなくなるだろう。いずれの場合でも、生殖・発生毒性に影響を及ぼす可能性の評価について、科学的根拠を明らかにすべきである。

(注3)

ある種のバイオ医薬品では、自然発生の突然変異細胞が蓄積(例えば、選択的な増殖優位性が促進されることを介して)し、その結果、がん原性が生じることが懸念される。標準的な遺伝毒性試験はこのような条件を検出するにはデザインされていない。この問題に取り組むために既存のものに代わる *in vitro* 又は *in vivo* モデルが開発され、検討される必要があるだろう。