

ICH S9 Q&As

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に 関するガイドラインQ&A

ICH S9Q&As IWG, MHLW Topic Leader

東京農業大学応用生物科学部食品安全健康学科
食品安全評価学研究室

中 江 大

ICH S9 Q&As作成の目的

- ◆ ICH S9ガイドライン(GL)の運用において、規制当局側と産業側で解釈が分かれる課題に関して、詳細で具体的な説明を加えることによって、当該課題の解消を目指す。
- ◆ 以て、抗悪性腫瘍薬の一層の効率的開発を推進し、不必要な動物実験の削減等により「3Rs」を促進する。

ICH S9 Q&As実行作業部会 (Implementation Working Group, IWG) Jacksonville会議出席者

EU: Mikael Andersson

EFPIA: Ian Pyrah, Sven Kronenberg, Eric Beys

MHLW: Dai Nakae, Osamu Fueki, Misaki Naota

JPMA: Chihiro Nishimura Takanori Ikeda, Hiromi Suzuki

FDA: John K Leighton [Rapporteur & Regulatory Chair]

Whitney Helms, Anne Pilaro

PhRMA: Daniel Lapadula [Editor], Sherry Ralston

Health Canada: Jian Wang

Swissmedic: Aurelia Oberli

[Interested Party: Marque Todd (Biotech Industry)]

[DRA of Brazil: Bruno Zago Franca Diniz]

[DRA of Singapore: Toh Tiong]

[DoH of Chinese Taipei: Wang Yi-Lin, Jen-Tsung Hsieh]

日本医療研究開発機構(AMED)研究費

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る

国際調和の推進に関する研究 (27220601)

「抗がん剤の安全性に関する研究」分班

研究分担者

中江 大* (MHLW, 東京農業大学)

研究協力者

笛木 修* (MHLW, PMDA)

直田 みさき* (MHLW, PMDA)

小野寺 博志 (MHLW, PMDA)

西村 千尋* (JPMA, 日本化薬株式会社)

池田 孝則* (JPMA, MSD株式会社)

鈴木 弘美* (JPMA, 中外製薬株式会社)

オブザーヴァ

渡部 一人 (JPMA, 中外製薬株式会社)

*ICH S9 Q&As IWGメンバー

Jacksonville会議までの経緯

◇ IWG設立まで

- 2009年10月 ICH S9 GLがstep 4到達.
- 2010年6月 日本でICH S9 GLを通知(step 5到達).
- 2013年11月 Safety Brainstorming Group対面会議
(大阪)にてS9 Q&Asをトピック候補に選出.
- 2014年10月 S9 Q&Asトピック化, IWG設立

◇ IWG設立後

- 頻回の電子メール交換と電話会議でIWG原案の作成に向けて協議.
- 「適用範囲」に関する対立などにより, Jacksonville対面会議を招集.

Jacksonville会議アウトカム1

◇ 全般

- ほぼ全ての項目についておおむね各参加パーティの合意が得られ、Q&As IWG最終候補案の原案を作成した。
 - ❖ 適用範囲
 - ❖ 毒性の回復性の評価
 - ❖ 小児適用抗がん剤
 - ❖ 不純物
 - ❖ 抗体薬物複合体(ADC)
 - ❖ 細胞傷害薬・バイオ医薬品
 - ❖ ADME
 - ❖ 生殖発生毒性試験・がん原性試験
 - ❖ 安全性薬理
 - ❖ 併用または配合剤
 - ❖ その他

Jacksonville会議アウトカム2

◇ 適用範囲

- 重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者の治療を目的として開発される医薬品を対象とする。これに関して、患者の生存期間については、言及しない。
- 選択可能な治療法に対して不応性ないし抵抗性であり、現在の治療法の有効性を期待できない進行がん患者における初期臨床開発プログラムを実行する上で最小限考慮すべき事項について記載する。
- 悪性腫瘍の再発リスクの低下を目的に長期間投与する医薬品など、長期生存が期待できるがん患者集団において抗悪性腫瘍薬の臨床試験を継続する場合に追加すべき非臨床試験やその実施時期は、非臨床試験成績及び臨床試験成績と、そこで観察された毒性の特徴によって決定する。

Jacksonville会議アウトカム3

◇ 適用範囲の続き

- 悪性で治療抵抗性又は適切な治療法がないがん患者(成人及び小児)を適応とする初回開発は、ほとんどの場合ICH S9 GLを適用し非臨床試験を構成する。それ以外の場合は、ICH S9 GLに基づいて開始するが、必要に応じてICH M3 GLを参考に追加の試験を行ってもよい。
- 一方、ある種の早期がん患者を適応とする初回開発では、ICH M3 GLに記載されている試験を行うことが適切かもしれない。
- それらの中間にあるがん患者を適応とする初回開発では、case-by-caseで考える必要がある。例えば、初期はICH S9 GLを基本とし、開発後期には生殖・発生毒性試験やがん原性試験が必要となる場合もある。
- 再発率が高ければアジュバント適応でもICH S9 GL適用が望ましい。
- 臨床試験段階でICH S9 GLの適用が適切か否かを判断する場合は、患者集団の特性を正確に把握する事が重要である。

Jacksonville会議アウトカム4

◇ 3Rs対応

- Scopeを明確にしたことで6/9ヶ月試験の実施数の減少が期待される.
- 反復投与毒性試験での回復群の設定は1/3ヶ月のいずれかでよいとしたことで, 使用動物数の削減が期待される.
- 予備試験結果の採用により生殖・発生毒性試験等の試験数の削減が期待される.

Jacksonville会議アウトカム5

◇ 小児適用抗がん剤: S11 EWGと協議

- ICH S11 GLは、適用範囲に小児適用抗がん剤も含めている。
- 幼若動物試験の必要性はICH S9 GLの記載に従い、それらの試験デザインはICH S11 GLに記載することで、暫定的に合意した。
- S9 Q&As IWGとしては、現在のところ、一般的に当該試験を不要と考えているが、その詳細な判断基準等も含め、合意に至らなかったため、引き続きS11 EWGとの協議を続行しつつ、IWGにおける議論を経て合意を目指す。

Jacksonville会議アウトカム6

◇ 不純物

- 規制当局側各パーティは「ICH Q3A/B GLで定めるレベルを越える不純物の遺伝毒性については、ICH Q3A/B GLに記載されている手順で試験するか、ICH M7 GLに記載されている(Q)SAR手法を用いて試験する」ことで合意したが、製薬業界側各パーティは合意しなかったため、これについては継続審議となった。

◇ その他

- 低分子化合物に対して、薬物起因性QT延長症候群の危険性を排除するためhERGチャンネル阻害試験を行うかどうかについては、EMAが検討して案を提示する予定である。

Jacksonville会議で決定した 今後のワークプラン

- Q&Aは当初予定していた2部構成での発出ではなく、1部で発出することとした。
- 小児適用抗がん剤については、S11 EWGとの協議を経て最終化する。
- Jacksonville合意案に関する各パーティ内部の意見聴取を行い、IWG最終候補案を可及的速やか(可能なら2016年1月末まで)に取り纏める。
- 最終候補案を基に、IWGで最終案を可及的速やかに取り纏め、「postal signing-off」(新体制下での名称・詳細は未定であり、今後のMC・事務局の指示による)でstep 2に到達することを目指す。当面は、2016年3月末までにここまで達成することを目途とする。
- Step 2文書は、通例に従ってpublic commentsを募集し、それらに対処後、2016年11月(大阪会議)でstep 4に到達することを目指す。

ICH S9 Q&Asコンセプトペーパー

◇ IWG活動の進め方

- 基本的にメール交換および電話会議。合意困難な課題等について、必要に応じて対面会議を招集 (Jacksonvilleで対面会議)。
- ~~➤ 容易に合意できるもの(easy Q&As)と合意に時間を要するもの(difficult Q&As)に分類。~~

◇ 今後のタイムテーブル

- 2015年第1四半期: 第1回電話会議。ルール設定と追加Qs募集。
- 2015年第42四半期: Q&AsのIWG原案の取り纏めと、~~easy/difficult分類。~~
- ~~➤ 2015年第3四半期: Easy Q&Asのstep 4到達。~~
- 2016年第12四半期: IWGがstep 1合意に、Assemblyがsteps 2A&B合意に、それぞれ到達 (「postal signing-off」) ~~Difficult Qsの検討。要時、対面会議。~~
- 2016年第4四半期: ~~Difficult Q&AsのStep 4到達。~~