

# 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

FDA: John K Leighton [Rapporteur & Regulatory Chair]

Whitney Helms

PhRMA: Daniel Lapadula [Editor], Sherry Ralston

EU: Mikael Andersson (EMA)

EFPIA: Ian Pyrah, Sven Kronenberg, Eric Beys

sMHLW: Dai Nakae, Osamu Fueki, Misaki Naota

JPMA: Chihiro Nishimura Takanori Ikeda, Hiromi Suzuki

Helth 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

# Step 2文書の概要

- 全45Q&As

- ICH S9 GL

- 第1章「Introduction」7項目
- 第2章「Studies to support nonclinical evaluation」11項目
- 第3章「Nonclinical data to support clinical trial design and marketing」9項目
- 第4章「Other considerations」18項目

# Step 2文書の特記事項1

**[適用範囲1]** 選択可能な治療法に対して不応性ないし抵抗性で、既存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回臨床試験を行う上で最小限考慮すべき事項について記載。👉適用範囲の明確化。

- S9適用の可否は、適応するがんの生存期間で規定されない。👉「重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者」の具体的な生命予後に言及しない。
- 既存治療に不応性または抵抗性で難治性のがん(小児がんを含む)を初回適応とする新薬開発は、S9を適用する。それ以外のがんでは、S9に加え、M3・S6を参考に追加試験が必要となる場合がある。
- 治療歴のない早期がんを初回適応とする新薬開発では、M3適用が適切な場合がある。👉かなり希。
- 重篤だが直ちに生命を脅かすものではないがんへの適応追加では、一般毒性以外の毒性試験の実施をケースバイケースで検討する。

# Step 2文書の特記事項2

## [適用範囲2]

- 再発率の高いがんを適応とするアジュバント療法薬の開発では、S9を適用する。治癒率が高い場合は、追加試験が必要な場合もある。
- 治験薬が生存期間を顕著に延長する場合、臨床試験で得られる安全性情報の方がヒトのリスク評価により関連するので、通常は追加の毒性試験が不要だが、実際の追加の試験の否はケースバイケースで判断。また、当該追加試験については、市販後実施を許容する場合がある。
- 開発に当たって適用すべきガイドラインが明確でない場合は、規制当局と相談する。

# Step 2文書の特記事項3

**[併用] 併用臨床試験開始前には、その根拠を裏付けるデータが必要である。併用する薬剤が新規で臨床試験データがない場合には、限定的な毒性評価を含む併用薬理試験を実施し、併用毒性試験の必要性を判断。**

- 併用薬理試験で想定以上の強い相乗毒性が発現し、臨床投与量の設定や副作用モニタリングが困難な場合に併用毒性試験を実施する。☞併用毒性試験が必要な場合の明確化。
- 抗腫瘍効果が無い/弱い化合物で、特定のS9適用抗がん剤との組み合わせに限って適用される薬剤は、S9を適用する。併用投与で毒性試験パッケージを構成し、エンハンサー及び抗がん剤単剤の毒性評価は短期試験でよい。☞エンハンサー開発に関する考え方を明確化。

# Step 2文書の特記事項4

**[小児]小児がんを適応追加する場合，幼若動物毒性試験は通常必要ないが，成人での安全情報及び非臨床成績で小児への安全性を十分に評価できない場合には当該試験を実施する。**

- 幼若動物毒性試験は，当該試験で小児への投与の安全性と関連する成績が得られ，その結果が小児における臨床開発に必要で明らかに価値がある場合にのみ実施すべきである。
- 長期予後が想定される小児患者を対象として開発される際の幼若動物の毒性試験の要否は，それまでに得られた非臨床・臨床安全性情報を踏まえてケースバイケースで判断する。
- 小児のみの適用を念頭に置いた臨床開発の反復投与毒性試験では，患者の対象年齢に相当する年齢の動物を用いる必要がある。成人患者でのデータがない場合は，対応する週齢の幼若動物を用いて毒性試験を行う。
- 幼若動物毒性試験が必要となる場合，その方法は，S11を参照する。

👉**幼弱動物毒性試験が必要な場合の明確化。**

# Step 2文書の特記事項5

[抗体薬物複合体(ADC)]**コンジュゲート製剤としての安全性評価が最も重要で、リンカー等構成成分の安全性に関しては限定的な評価でよい。**

- ADCを用いた毒性試験は、少なくとも1種の適切な動物で実施する。
- 抗体やリンカー単体の毒性試験は、不要である。
- 搭載薬剤に関して、毒性学的特性が明らかな場合は単体を対象とした毒性試験が不要であるが、それが不明な場合は単体を対象とした1種(げっ歯類)を用いた単回投与もしくは短期反復投与毒性試験を実施する。ただし、後者の場合には、ADCを対象とした毒性試験において、単体投与の比較対照群を設定して評価することを考慮してもよい。
- 臨床投与が1回/3-4週を予定するADCの場合、PK/PDの観点からは、単回投与毒性試験が臨床試験をサポートするのに不十分な場合があり、少なくとも2回以上の投与を考慮するべきである。

👉 ADC非臨床評価の考え方の明確化。

# Step 2文書の特記事項6

**[不純物] 不純物に関して、M7は適用外であり、Q3A/Bより高い基準値の設定が可能。但し、根拠の妥当性を示す必要がある。**

- 有効成分(API)が遺伝毒性を有する場合、Q3A/B で設定された基準値を上回って存在する不純物の遺伝毒性を評価する必要はない。
- APIが非遺伝毒性物質の場合、Q3A/B で設定された基準値を上回って存在する不純物の遺伝毒性は評価し、かつ、規格値設定根拠の妥当性を示す必要がある。
- 治療抵抗性・難治性がんから早期がんへ適応拡大する場合で、不純物が遺伝毒性物質の場合は、規格値の再評価、または、安全性確認のための追加試験が必要となる場合がある
- 前項の場合で、不純物が非遺伝毒性物質であり、かつ、適切に安全性の確認がされていない場合は、ヒトへの曝露の経験を踏まえて不純物の管理を考慮すべきであり、追加の安全性の確認が重要となる場合もある。

👉 遺伝毒性不純物評価の考え方の明確化。

# Step 2文書の特記事項7

## [胚・胎児毒性]

- 胚・胎児毒性に関する試験は通常2種の動物種で実施するが、**第一の動物種において胚・胎児致死作用または催奇形性が陽性の場合には通常、第二の動物種での試験を必要としない。**陽性が得られた試験が用量設定試験であっても、その結果は製造販売承認申請に十分である。
- **バイオ医薬品の胚・胎児毒性評価**について、薬理作用から生殖発生毒性が起こることが予測される場合、または、ノックアウト動物・げっ歯類でのサロゲートの適用により生殖発生毒性が示された場合は、「**Weight of Evidence (証拠の重み付け)**」に基づいた生殖発生リスク評価を実施すべきである。S6に従えば、**妊娠NHP (非ヒト霊長類)を用いた発生毒性試験は、有害性の同定のみ**に有用であるため、胚・胎児毒性の評価のためのdefault approachと考えるべきでない。なお、予想される発生毒性に関する有害性は、適切に添付文書に反映されるべきである。

# まとめ : Step 2文書の重要事項

- S9の適用範囲の考え方を明確とした。このことは、抗悪性腫瘍薬の効率的な開発促進や3Rsに貢献できるものである。
- 以下の場合については、S9適用の非臨床安全性試験を以て初期の臨床開発を開始し、それまでに得られた情報を踏まえ、ケースバイケースで追加の試験を実施するものとする考え方が明確となった。
  - 既存治療に不応性ないし抵抗性の患者以外のがん患者を対象とした開発。
  - 長期投与が想定される場合(アジュバント療法など)。
  - 後期ステージのがん患者対象に開発された医薬品をより初期のステージのがん患者集団に適用する場合。

# Steps 3 & 4のワークプラン

- AMED分班によるstep 2文書の和訳(現在実行中).
- 行政当局によるstep 2文書およびその和訳の公開と, パブリックコメントの募集. **2016年7月末~8月から2ヶ月間程度**の実施を予定.
- AMED分班によるパブリックコメント対応. 整理と回答案・対応案の策定, 当該案の英訳, IWGへのインプット.
- IWGによるパブリックコメント対応とstep 4文書案の策定.
- Assemblyによるstep 4合意.
  - **2016年11月ICH大阪会議を予定**  
(達成困難が予想される.  
**現実的には2017年6月に米国で開催されるICH会議か?)**)
- AMED分班によるstep 4文書の英訳.
- 行政当局による公式文書交付, step 5到達.

[重要]Steps 2 & 4文書について, 正式文書は英文原版であり, 和訳版は参考文書である!!