

# 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 S9Q&As実行作業部会 (Implementation Working Group, IWG)

**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, Sherry Ralston

**Health Canada:** Jian Wang

**Swissmedic:** Aurelia Oberli

[Interested Party: Marque Todd (Biotech Industry)]

[DRA of Brazil: Bruno Zago Franca Diniz]

# 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\* (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 S9Q&As IWGメンバー

# 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「3R」を促進する。

# 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。
- 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。

## ◇ 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2四半期：Qs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2四半期：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。

# これまでの経過1

- ◇ **2014年8月22日, 厚労科研ICH支援班抗がん剤分班第1回会議**
  - ICHにおけるS9 Q&Asトピック化をにらみつつ, 国内状況を整備することを目指した.
  - PMDA・JPMA双方で, ICH S9 GLの問題点等を抽出することとした.
- ◇ **2014年10月9日, ICH運営委員会(SC)電話会議**
  - ICH S9 Q&Asをトピック化した.
  - IWGを設立することとした.

# PMDAの状況1

- ◇ **ICH S9 GL適用後に申請された、「重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者の治療」のための抗がん剤(新有効成分)の状況**
  - 総数:22品目.
  - ICH S9 GLに基づき実施された毒性試験パッケージで申請された品目数:21品目.
- ◇ **審査・相談において議論となった項目**
  - 適用範囲,「重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者 (patients with serious and life-threatening malignancies)」の解釈(5件).
  - 適用拡大時の毒性試験の必要性(4件).
  - 不純物の遺伝毒性リスク評価に関する考え方(2件).

# PMDAの状況2

## ◇ 不純物の毒性評価について

- 日本でICH Q3 GLに応じた評価を求めるのに対し、海外でそうした評価が求められておらず、海外規制当局との間に、運用上の齟齬がある。
- 海外承認後に日本に申請された品目であっても、不純物の毒性評価が不十分であることが多い。
- 変異原性不純物について、ICH M7 GLが進行がんを対象とした医薬品を適用範囲外にしていることから、ICH Q3 GLでも適用外と解釈し、リスク評価を実施せずに申請されることがある。

## ◇ PMDAとしての意気込み

- ICH S9 GL適用品目に求められる不純物の遺伝毒性評価に関して、ICH Q3・M7・S9 GLの関係性を明確にしたい。



# JPMAの状況

- ◇ 2014年10月28日から11月28日まで会員企業を対象に、アンケート調査を実施
  - 62社中41社が回答。内資31社，外資10社。
  - ICH S9 GLに基づき実施された毒性試験パッケージで申請された品目数：21品目。
- ◇ 回答の特徴
  - 抗がん剤開発経験のある20社中16社（80%；内資9社，外資7社）がICH S9 GLのQ&Asが必要と感じている。
  - コンセプトペーパー記載項目以外でQ&As作成に関する要望が高い項目は，薬効薬理と併用療法である。

# これまでの経過2

- ◇ **2015年1月22日, ICH S9 Q&As IWG第1回電話会議**
  - ワークプランとタイムラインを確認した.
  - コンセプトペーパー記載項目について, 分担してQを作成することとした. 日本代表団は, 投与期間と回復性の項目を担当.
  - 追加すべき項目を抽出し, Qを作成することとした.
- ◇ **2015年2月24日, 厚労科研ICH支援班抗がん剤分班第2回会議**
  - 投与期間と回復性の項目について, Qを作成した.
  - PMDA・JPMAのサーヴェイ結果を基に, 追加すべき項目として追加すべきものを決定した. 具体的には, 不純物と併用とした.

# これまでの経過3

- ◇ **2015年4月2日, ICH S9 Q&As IWG第2回電話会議**
  - 各パーティから提案された項目を取り纏めた. 総計83件.
  - 特記すべきは, 抗体薬物複合体関連の項目で, 米国代表団を中心に約20件が提案された.
  - Easy/difficultの粗粗の選別を行った.
  - 上記について, 適用範囲関連は全パーティで作業し, 残りは分担してQとAを作成することとした. 日本代表団は, 適用範囲関連項目のほか, 回復性の項目を担当.
- ◇ **2015年5月8日, AMED ICH支援班抗がん剤分班第1回会議(国内会議通算第3回)**
  - 適用範囲関連項目と回復性の項目について, QとAを作成した.

# これまでの経過4

- ◇ **2015年6月11日, ICH S9 Q&As IWG第3回電話会議**
  - 各パーティから提案された以下の9項目のQとAについて, それぞれ具体的な協議を開始することとした.
    - ❖ 適用範囲
    - ❖ 回復性
    - ❖ 抗体薬物複合体
    - ❖ 小児
    - ❖ 併用投与時の毒性評価
    - ❖ 不純物
    - ❖ バイオ医薬品の安全性薬理
    - ❖ がん原性
    - ❖ ADME

# これまでの経過5

- ◇ 2015年6月11日, ICH S9 Q&As IWG第3回電話会議(続き)
  - 適用範囲関連について, 協議した.  
→後述.
  - 今後の進め方について, 協議した.
    - ❖ 電話会議の時間と頻度を増加させ, 作業をスピードアップさせることで合意した. 次回から1回2時間とし, 9月以降は毎月開催する予定である.
    - ❖ できるだけ早い時期に対面会議を行う必要があるとのことで合意した. ICH SCに対して, 2015年12月に開催されるICHジャクソンヴィル(米国フロリダ州)会議での対面会議開催を要望する予定である.

# 今後の予定

## ◇ ICH S9 GLの適用

- 各パーティは、「重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者」の定義と、それに関する補足説明内容について、臨床専門家の意見も参考にして、適切な表現を検討し、IWGに提案する。
- 上記については、次回電話会議で協議する。

## ◇ 次回電話会議

- 7月23日に開催する予定である。
- 上記を踏まえて適用範囲について協議し、その後、回復性について協議する予定である。

# 現時点での課題1

## ◇ 適用範囲

- 「重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者」の定義に関する補足説明を行うことで合意している。
- 平均余命や疾患名を具体的に例示する意見があるものの、医療環境が各々の国・地域で異なり、また、予後が治療成績の向上により日々変化していくものであることから、それらを明記することは避けたいという意見が優勢である。日本代表団も、この立場に立っている。
- 本件は、そもそも、ICH S9 GL策定時に十分に議論し、具体的な平均余命や疾患名を挙げるべきでないという結論に至った部分である。日本代表団としては、Q&As作成によって、それを覆すことを避けたいと考えている。

# 現時点での課題2

## ◇ 抗体薬物複合体

- 新たなGLやICH S9 GL補遺の策定でなく、ICH S9 Q&Asで対応する方向である。

## ◇ 小児

- ICH S11 EWGにおいて、抗悪性腫瘍薬開発に関する検討が為される予定であり、そことの調整が必要になるものと予想される。

## ◇ 運用

- ICH S9 GLは、ポリシーとして、ケースバイケースで運用すると謳っている。日本代表団としては、Q&Asに細部を明記することによって、そのような運用方針を損なうようなことを避けたいと考えている。



# ICH S9 Q&Asのタイムテーブル

- ◆ **コンセプトペーパーにおけるタイムテーブル**
  - 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2四半期: Qs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2四半期: 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.



日本代表団としては, 履行することが些か困難でないか,  
と考えている.