

検討を要するトピック

- 動物種の選択
- 試験デザイン
- 生殖発生毒性試験
- がん原性試験
- 免疫原性試験

以上のハーモナイズは動物愛護（3R：代替、削減、改善）に貢献することが期待されている

動物種の選択

討議を要する事項

- 選択基準
- 組織交差反応
- 2種目の動物を使うケース
- 代替モデルを使うケース
 - トランスジェニック動物
 - 相同タンパク

動物種の選択

@ブリュッセル会議

- 原則2種を用いた試験を求めること
- 適切な動物種が存在せず、相同タンパクを検討する場合の留意事項
- サル試験の代替として、相同タンパクを用いること

試験デザイン

討議を要する事項

- 試験期間
- 高用量の選択
- 回復性試験の必要性和期間設定

試験デザイン

@ブリュッセル会議

- 用量設定や回復性試験の検討におけるPK/PDアプローチの有用性
- 臨床で意図する薬理作用がプラトーになることを基準とした試験期間の設定
- FIH試験をサポートする毒性試験に、未成熟のサルが用いられることの是非

生殖発生毒性試験

討議を要する事項

- 動物種の選択について
 - げっ歯類/非げっ歯類の選択
 - トランスジェニック動物/相同タンパクを使うケース
- サルを用いた試験について
 - 試験の組み合わせや評価時期
 - 受胎能に関するデータの取り方
 - 胎盤移行性について
 - F1からのデータの取り方

生殖発生毒性試験

@ブリュッセル会議

- サルを用いた Seg. IIとSeg. IIIを組み合わせたePPND試験 (ePPND: Enhanced Pre & Post-Natal Development)
- 相同タンパクを用いた試験は、サル試験の代替として適切か？

Seg. II: 胚及び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

ePPND (Enhanced PPND) 試験とは



赤で記載された事項:
胚・胎児発生への影響に関する試験に
用いられる成長及び胎動に関するエンドポイント

Gerhard Weisbauer博士 (Ciba/Novartis)の資料を一部改題

がん原性試験

討議を要する事項

- がん原性リスクの評価方法
- in vivo モデルの扱い
 - 試験期間の設定
 - 細胞増殖マーカーの利用
 - 相同タンパクの利用

がん原性試験

@ブリュッセル会議

- 合意事項
 - バイオ医薬品では、げっ歯類を用いた生涯試験は有用でない
 - がん原性のリスク評価には、げっ歯類を用いた生涯試験に代わる試験が適切
- 検討を要する事項
 - FDA: げっ歯類を用いた生涯試験の実施を求めることがあり、部内調整が必要

免疫原性試験

討議を要する事項

- 抗体の同定
- PDマーカーの役割
- 回復性試験における必要性

免疫原性試験

@ブリュッセル会議

- 討議
 - 試験成績の解釈に役立つもので、ヒトでの抗原性を予測するものではない
 - PK/PDマーカーで評価され、有害な免疫反応が惹起されない場合における、中和抗体を測定する必要性
 - 力価 (Titer) 測定の必要性
- ドラフト作成に着手

S6(R1)のビジネスプラン

- ブレインストーミング (2008年11月ブリュッセル会議)
 - 科学的データに基づき、改定の方向性を討議
 - 今回の討議結果はさらに修正されることもある
- ドラフト作成 (2009年3月)
- 討議 (2009年6月)
- Step 2 (2009年6月横浜会議、または10月セントルイス会議)
- パブリックコメント(募集・取り纏め): 6ヶ月間
- Step 4 (2010年10月)

ICH S6 (R1) 日本メンバー

- MHLW
 - 国立医薬品食品衛生研究所 平林容子(トピックリーダー)
 - 医薬品医療機器総合機構 真木一茂
- JPMA
 - 日本イーライリリー株式会社 中澤隆弘(トピックリーダー)
 - 第一三共株式会社 三分一所厚司
 - 中外製薬株式会社 渡部一人

一 抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法等の国際的標準化に関する研究一

研究分担者：中江 大（東京都健康安全研究センター 参事研究員）

研究要旨

本研究は、日米EU医薬品規制調和国际会議（ICH）における抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するガイドライン（S9ガイドライン）策定を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、国内の関係組織（国立医薬品食品衛生研究所[NIHS]、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構[PMDA]および日本製薬工業協会[JPMA]）から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図っている。本年度は、昨年度の成果を基に、引き続きS9ガイドライン策定に向けた専門家ワーキンググループ（S9 EWG）における活動を中心に、これを支援する調査研究を行った。S9ガイドラインは、S9 EWGにより、平成20年6月のICHポータル会議において骨子文書、同11月のICHブリュッセル会議においてstep 2文書が、それぞれ作成され、ICH Steering Committeeの承認を経て、現在、各極でパブリックコメント募集が行われつつある。本研究グループは、こうしたS9 EWGの活動に参加しつつ、関連する諸問題について随時検討を行っている。本年度は上記両文書の和訳を行い、その内、step 2文書と訳版は日本における厚生労働省によるS9ガイドラインのパブリックコメント募集に利用された。また、上記骨子文書を用いた議論の過程で問題となった非臨床試験に用いる被験物質規格に関する調査を行った結果、海外においては、非Good Laboratory Practice（GLP）規格のものがGLP試験に用いられたにも関わらず、対象剤の最終的な申請に支障がなかった例もあることが判明した。以上の結果より、本研究グループは、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法の国際的標準化について、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一し、S9 EWGにおける議論に参加し、その中で発生する諸問題について検討を行い、一定の成果を得たものである。S9ガイドラインの策定作業は遅くとも平成22年早期におけるstep 4到達を目指して続行中であり、本研究グループは来年度以降も粛々と研究を進めていく予定である。

キーワード：抗悪性腫瘍薬、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化、ICH S9 EWG

A. 研究目的

本研究の開始時において、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法については、日米両極とも正式に制定されたガイドラインが存在せず、EUに比較的古いガイダンスが存在している状態であった。日本においては、平成16-18年度厚生労働科学研究費補助金

の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業による「ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究」班においてガイドライン案およびQ&Aが作成された。

日米EU医薬品規制調和国际会議（ICH）における

抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するガイドライン（S9ガイドライン）策定は、平成18年6月のICH横浜会議の際の米国研究製薬工業協会（PhRMA）からの国際調和を図るべきとの提案に端を発し、同10月のICHシカゴ会議での議論を経て平成19年5月のICHブリュッセル会議にて正式トピック化され、同10月のICH横浜会議で専門家ワーキンググループ（S9 EWG）による作業が開始された。

本研究は、以上の背景に基づき、ICHにおけるS9ガイドライン策定を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、国内の関係組織（国立医薬品食品衛生研究所[NIHS]、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構[PMDA]および日本製薬工業協会[JPMA]）から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図っている。

B. 研究方法

本研究は、NIHSより小野寺 博志 氏（本年度途中までPMDA）、PMDAより笛木 修・浦野 勉・込山 則行 各氏、JPMAより佐村 文郎（昨年度まで）・甲斐 修一・西村 千尋・三分一 厚司（本年度より）各氏に研究協力者として参加していただき遂行した。

1. S9 EWGへの参画

本研究グループは、S9 EWGに参画し、S9ガイドラインの策定作業に従事した。これに当たり、本研究グループは、随時それぞれの出身母体からの意見を収集し、問題点に関してグループ内部で議論・吟味を行い、日本側の意思統一とそのS9 EWGへのフィードバックを行った。

2. S9ガイドライン文書の和訳

本研究グループは、S9 EWGの作成したS9ガイドライン骨子文書およびstep 2文書の和訳を行った。

3. S9 EWGの作業に関連する諸問題の検討

本研究グループは、S9 EWGの作業に参画しつつ、関連する諸問題について随時検索を行っている。本年度は、非臨床試験に用いる被験物質規格について、JPMAのタスクフォースに事例情報の収集を依頼し、調査を行った。

C. 研究結果

1. S9 EWGへの参画

S9 EWGは、PhRMAのDr. Daniel LapadulaをRapporteurとし、PhRMAより2名、米国食品医薬品局（FDA）より2名（ICHブリュッセル会議の際は1名）、EU当局より2名、欧州製薬団体連合会（EFPIA）より2名、厚生労働省（MHLW）より3名（実際の所属では東京都健康安全研究センター・NIHS・PMDAより各1名）、JPMAより3名（ICHブリュッセル会議の際は2名、また、ICHポートランド会議の際は別にオブザーバー1名）、Health Canadaより1名、欧州自由貿易連合（EFTA）より1名（ICH横浜会議の際は不参加）、バイオテクノロジー工業機構（BIO）より1名で構成され、平成20年6月2日～5日のICHポートランド会議と同11月10～13日のICHブリュッセル会議のほか、電子メール交信とテレカンファレンスを随時行い、作業を進めた。本研究グループは、S9 EWGにおけるS9ガイドライン策定作業に参画する過程で、それぞれの出身母体における関係者等からの意見も収集した上で、随時の電子メール交信や平成20年5月23日（別添1に議事録）・同7月16日（別添2に議事録）・同12月19日（別添3に議事録）の3回に渡って開催した分班会議を行って日本側の意思を統一し、その結果をS9 EWGへのフィードバックを行った。

S9 EWGは、ICHポートランド会議においてS9ガイドライン骨子文書（別添4）、ICHブリュッセル会議においてS9ガイドラインstep 2文書（別添5）を、それぞれ作成した。S9ガイドラインstep 2文書の要点は、以下の通りである。

- 末期または進行期がん患者の治療を目的とした低分子医薬品およびバイオ医薬品のみに適用。
- 安全性薬理については、一般毒性試験に含めることができ、臨床試験サポートのための単独実施が不要。
- 一般毒性については、臨床試験サポートのための無毒性量（NOAEL）または無作用量（NOEL）算定不要。
- 初回ヒト投与（FIH）試験サポートのための一般毒性試験における投与スケジュール例を提示。

- 生殖発生毒性評価には一般毒性試験の生殖器毒性情報を利用。
- 胚・胎児毒性評価は、妊婦・妊娠可能女性の潜在リスク予測に有用で、承認申請時までには留意。ただし、分裂速度の速い細胞を標的としたり、発生毒性が明確な剤やバイオ医薬品については不要で、胚・胎児致死/催奇形陽性の剤では単一動物種で十分。
- 受胎能試験および出生前/出生後試験は、不要。
- 遺伝毒性試験は、通常不要。がん原性試験も、不要。
- 免疫毒性は、一般毒性試験において評価。
- FIH試験開始用量設定において、全身投与するほとんどの剤では動物投与量を体表面積換算して算出し、アゴニストである蛋白剤では最小薬効用量（MABEL）の使用を考慮。
- 臨床試験において、治療期間を継続した場合に新たな毒性試験は不要だが、投与間隔を短縮する場合は単一動物種での適切な毒性試験が必要。
- 反復投与毒性試験の最長期間はほとんどの場合3か月間で十分であるが、3ヶ月間試験の成績はphase III実施前に必要。
- 併用投与を予定する剤については、個々の毒性が明確で、併用投与に関する薬理学的データが臨床試験実施前に提供され、特段の必要性が指摘されていないければ、併用投与毒性試験は通常不要。
- 小児における臨床試験のための幼若動物試験は、非臨床試験結果および成人安全性情報に基づく特段の要求がない場合、通常不要。
- 代謝物に関する毒性試験は、通常不要。
- 不純物については、ケースバイケース対応。

S9ガイドラインstep 2文書に対しては、現在、日米EU各極当局によるパブリックコメント募集が行われつつある。

2. S9ガイドライン文書の和訳

本研究グループは、S9ガイドライン骨子文書およびstep 2文書の和訳を行った（それぞれ、別添6および7）。Step 2文書と和訳版は、日本における厚生労働省によるS9ガイドラインのパブリックコメント募集に利用された。

3. S9 EWGの作業に関連する諸問題の検討

本研究グループは、S9ガイドライン骨子文書における非臨床試験に用いる被験物質規格に関する記載内容に疑問を持った。当該部分は、「開発過程で製造工程に変更が生じることもある。したがって、非臨床試験を行う医薬品はGMPに従って製造される必要はない。しかし、非臨床試験で用いられる有効成分の特性は十分に明らかにされていなければならない。分析方法及び純度は試験報告書に記載されるものとする。一般的に医薬品の開発を裏付けるための非臨床安全性試験は、GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）の記載に従わなければならない。」（別添6参照；原文については別添4参照）とあり、下線を付した部分に不確かさがある。

本件について調査を行った結果は、以下の通りである。

- バイオ医薬品（非 抗悪性腫瘍薬）1例において、研究グレード（非GMP・非GLP規格）バルクを単回投与毒性試験（平成7年実施）に用い、米国・EUで承認された例あり。
- 分子標的 抗悪性腫瘍薬1例において、GMP規格バルクを反復投与毒性試験（平成15年実施）に用い、米国で承認された例あり。
- 以上のほかにも、詳細が明確でないが、海外では、GLP毒性試験にGMP規格バルクを用いる例が少なくない。

本研究グループとしては、今後の抗悪性腫瘍薬の非臨床試験においても、上記の状況が変わらないと考えたが、S9ガイドラインにおいて誤解を生む表現を行うべきでなく、各極規制当局の不統一な認識による混乱を招かないよう修文すべきであると結論し、S9 EWGでの議論において左様提案した。その結果、S9ガイドラインstep 2文書では、この日本側からの問題提起に対応し、文言が修正された（別添7参照；原文については別添5参照）。

D. 考察

以上に記載したように、本研究は、抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法に関するICHにおける国際標準化の試みとそれに基づくS9ガイドライン作成を

支援し、これに資するための対応および検討を行った。

S9 EWGにおける議論は、同ガイドラインがstep 2合意に至るまでの間、いくつかの点で日米EUの間の対立があった。たとえば、FDAは、全体に詳細な記載を要求し、また、一時がんワクチンなども対象とする可能性を示唆する場面もあった上に、内部の意思統一の不備から再三にわたって主張を変えることがあった。EUは、薬理的試験や生殖発生試験について詳細に規定すべきであると主張した。日本は、S9ガイドラインについて、既存のガイドラインに準拠できない内容に限定すべく努めたが、一方で、PMDAが、臨床現場で比較的長期間投与する可能性のある剤などを念頭に、反復投与毒性試験の最長期間として6ないし9ヶ月間を主張した。しかしながら、電話会議やメール交信による議論を重ねた結果、それらのほとんどは、ICHブリュッセル会議までにおおむね解消され、同会議においても細部の突っ込んだ議論があったものの、step 2合意に至ることができた。このことについては、各極担当者による出身母体内部における調整の賜である。日本においても、本研究グループに参加していただいた研究協力者各位の御貢献の大なること言うまでもなく、分担研究者として、この場を借りて感謝申し上げる次第である。

本年度は、S9ガイドラインのstep 2到達を至上命題としたため、関連する諸問題に関する本研究グループ独自の活動が限定されたものとなった。とはいえ、研究結果に述べた同ガイドライン文書の和訳は日本における事業遂行に貢献できたし、非臨床試験に用いる被験物質規格に関する調査結果は同ガイドライン文書の修文に結実するなど、本研究グループ独自の活動は本年度も一定の成果を得たものと考えている。

S9ガイドラインの策定は、現在、各極において行われているパブリックコメント募集が終了次第、次の段階に入る。本研究グループとしては、同ガイドラインの今後の策定作業と、策定後の日本における確立に資するため、来年度に向けてS9 EWGへの貢献と、関連する諸問題の調査・検討を続けている。

E. 結論

以上の結果より、本研究グループは、抗悪性腫瘍

薬の非臨床安全性試験方法の国際的標準化について、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一し、S9 EWGにおける議論に参加し、その中で発生する諸問題について検討を行い、一定の成果を得たものである。S9ガイドラインの策定作業は遅くとも平成22年早期におけるstep 4到達を目指して続行中であり、本研究グループは来年度以降も粛々と研究を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Nakae D, Onodera H, Fueki O, Urano T, Komiyama N, Sagami F, Kai S, Nishimura C, Inoue T. Points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs. *J. Toxicol. Sci.* 33, 123-126, 2008; ONLINE SUPPLEMENTAL DATA, Questions and answers for points to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs, <<http://www.jtoxsci.org>>.
- 小野寺博志、甲斐修一、笛木 修、浦野 勉、込山則行、佐神文郎、西村千尋、井上 達、中江 大。抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン（案）（「抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン（案）に対するQ&A」を含む）。医薬品研究39, 442-456, 2008.

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[別添1] 第1回分班会議議事録

日 時：2008年5月23日、午後2時～5時半

場 所：東京都健康安全研究センター 3号館会議室

出席者：分担研究者；中江 大

協力研究者；小野寺 博志、笛木 修、三分一所 厚司、甲斐 修一、西村 千尋

議事内容の要約

はじめに本研究班の主旨説明が分担研究者である中江先生よりなされた。本研究は、昨年度同様、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）における抗悪性腫瘍薬の非臨床試験方法に関するガイドライン（S9GL）策定を支援する目的で、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場で議論に資するため国内の意思統一を図るものである。S9GL策定のスケジュールに関して、本年秋のブリュッセル会議でstep 2を目指す予定に日本側の変更は無いことを確認した。但し、PhRMAがブリュッセル会議に出席できないことが決定した場合（ポートランド会議のSCで最終決定の予定）、Interim Meetingの開催を日本で実施することをJPMAから提案する予定であることが報告された。

1. ポートランド会議EWGでの議論について：問題点の抽出と日本側の対応方針

ポートランド会議で想定される協議事項の抽出と日本側の主張について協議した。

- 1) EU/EFPIAの現行working documentへの見解に対して（4月25日に日本側の見解をRapporteurに送付済み）：EU/EFPIAのGL作成上の提案は日本が当初から主張してきた考え方に合致しており受け入れられるものの、今後の進め方を現行working documentから日本のdocumentに変更することは、これまでの協議が無となり得策ではない。抗悪性腫瘍薬の開発に必要な基本的考え方をGLとしてまとめ、詳細事項、具体的事項などは別添にするなど現行working documentの構成を大きく変えることを提案することが再度確認された。
- 2) 反復投与毒性試験の最長投与期間について（3月17日に日本側の見解をRapporteurへ送付済み）：前回の電話会議での宿題事項である本件に関して、PMDAとJPMAの調査結果から日本側は「げっ歯類、非げっ歯類とも原則6ヶ月とする。但し、毒性が強い抗悪性腫瘍薬の場合は最長3ヶ月でも可。」と収集データを基に主張することを再度確認した。
- 3) バイオ医薬品に関する記載について：バイオ医薬品のGL（S6GL）はポートランド会議で見直しの提案がされる予定であり、そうなった場合のS9GLへの波及程度が現時点では不明である。抗悪性腫瘍薬でも基本的考え方の大部分はS6GLがベースとなることから、このような状況下でバイオ医薬品について論じるのは望ましくない。よって、ポートランド会議ではバイオ医薬品の協議はせずに低分子医薬品に的を絞って協議することが効率的である。しかし、抗悪性腫瘍バイオ医薬品として特有に考えなければいけない事項がいくつかあることから、まったく進めない訳にもいかない。よって、バイオ医薬品専門家であり、S6にも参加する可能性の高いBio AssociationのDr. James Greenに抗悪性腫瘍薬で特有に考えなければいけない事項について草案を別途作成してもらうことが最も効率的な進め方だと考えられる。以上の事を日本の提案としてポートランド会議前にRapporteurに連絡する。
- 4) CBERからのワクチンをScopeに入れる提案について：ワクチンには健康人に予防的に使用するもの、治療として患者に用いるものと幅広く、かつこれからの分野でありGL化するほどの前例がなく経

験も浅い。よって、ワクチンに関しては、遺伝子治療と同じくS9には含めず別GLとして別途協議するEWGを組織する事が望ましい。このことを日本側の見解として回答する。

- 5) 生殖発生毒性試験の実施時期：一般毒性試験での精巣及び卵巣の検索である程度の生殖発生毒性が予見性可能であることから、現在進められているM3GLの見直しでは一般薬の生殖発生毒性試験の実施時期はPhIIIまでとなる予定である。抗悪性腫瘍薬では治験への参加は既存の化学療法を受けた患者になるため、避妊及び禁忌の徹底により申請までの実施でよいと考える。
- 6) 免疫毒性試験について：現行のworking documentには免疫毒性試験の事が記載されていない。基本的にはS8GLに従うが、S8GLでの記述では多少不足しているため、日本のQ&AのQ24の回答を記載するのが適切だと考える。
- 7) 不純物に関して：現行working documentの記載では全ての抗悪性腫瘍薬でQ3GLの基準値を超えた場合も追加実験の必要がないと取られかねない。日本側の見解は、薬効活性体本体に遺伝毒性など極めて重大な毒性がある場合は改めて基準値を超えた不純物の毒性試験は必要ないが、それ以外の抗悪性腫瘍薬では実施が必要だと考える。よって、現行working documentでの記述の趣旨を確認すると共により適切な記述に変更する必要があると考える。

2. 今年度研究班の調査研究事項について

ICH S9活動に関連する調査研究がいくつか挙げられた中から、今年度は以下の2点について実施されることが決められた。来年1月20日に井上班の研究発表会が予定されていることから、それまでにある程度の成果が得られるように進めることとした。

- 1) 抗悪性腫瘍バイオ医薬品のFIH開始用量の決め方について：S9GLの主目的の一つにFIH開始用量の決め方をサポートすることが挙げられている。低分子医薬品に関してはかなり詳細に記載されようとしているが、バイオ医薬品に関してはCase by Caseで決定するとし記載されておらずあまりサポート的な記述になっていない。このことから、各社どのような指標で開始用量を決めているかを調査し、より適切な記載が出来ないかを検討する。JPMAでは製薬協加盟各社にアンケート調査が可能かを検討する。PMDAは治験概要書及び申請概要書からFIH開始用量がどのような指標を用いて決定されたかを調査する。
- 2) 各社で実施されている抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験について、現行の毒性試験法GLとの齟齬の抽出と作成中のS9GLとの比較：日本のGL作成に当たって4年前にJPMAのタスクフォース（C14TF）で各社の申請報告書から現行毒性試験法GLとの相違点を抽出し、かつ抗悪性腫瘍薬の開発上の疑問点などをアンケートにより収集した。それらの結果から日本のGL案及びQ&Aが作成された。しかし、それ以降、4年間の経過の中で更に多種多様の抗悪性腫瘍薬が開発されている。よって、現時点までの毒性試験法GLとの相違点を追加調査し、更に現在作成中のS9GLではそれらの相違点がどの程度解消されているかを調査する。

3. 今後の予定

- 1) 今回の第1回班会議で決められたポートランド会議での要望事項（以下、列記）について事前に分担研究者である中江先生からRapporteurに連絡する。
 - ① 進行状況が極めて分かりづらくなっているため、ポートランド会議で協議すべき議題について明確にして進めて欲しい。
 - ② 反復投与毒性試験の最長投与期間について日本側の見解は既に送付したが、他極の見解が未だ

示されていない。ポートランド会議での重要な協議事項の一つだと考えるので効率的な協議が出来るように考えて欲しい。

- ③ バイオ医薬品に関しては、S6での状況を鑑み、ポートランド会議では協議せず、S6GLでは規定されない抗悪性腫瘍薬に特異的な点についてDr. James Greenに草案作成を依頼することを提案したい。
 - ④ CBERからの提案であるワクチンのScopeへの取り入れに関しては、上記1-4)の理由よりS9には組み入れず、別途EWGを組織し協議すべきと考える。
- 2) 研究班の今年度調査研究事項について、PMDA及びJPMAで検討し、来年1月20日の井上班研究発表会に何らかの成果が出せるように進める。

以上

〔別添2〕第2回分班会議議事録

日 時：2008年7月16日、午後2時～5時

場 所：東京都健康安全研究センター 3号館会議室

出席者：分担研究者；中江 大

協力研究者；小野寺 博志、笛木 修、三分一所 厚司、甲斐 修一、西村 千尋

議事内容の要約

第2回分班会議が分担研究者である中江先生の司会進行で進められた。今回は、本年6月1日～6月5日に米国ポートランドで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において抗悪性腫瘍薬の非臨床試験方法に関するガイドライン策定に向けた専門家ワーキンググループ（S9EWG）で作成されたガイドライン草案（draft GL；6月5日版）を中心に以下の点について協議した。

1. ICH S9 draft GL（6月5日版）の和訳について

本draft GL（6月5日版）は本年9月以降に予定されているS9EWGでの電話会議、Step2を目指す本年11月のブリュッセル会議に向けての重要な検討資料であることから日本語での深い理解が必須である。このことから、draft GL（6月5日版）を本研究班の資料の一つとして和訳する。翻訳委託先として、ISS社とクレイ企画の2社が挙げられたが、これまでの対応の迅速さからクレイ企画の方が適切であると思われることから、見積もりを取り検討を進める。発注後、1ヵ月をメドに完成させる。

2. ポートランド会議S9EWGのまとめについて

事前に送付された甲斐さん作成のポートランド会議のまとめについて、MHLW側での追加・修正事項などはなく、同一見解であることが確認されたことから、本研究班のまとめとすることが了承された。

3. ICH S9 draft GL（6月5日版）での今後の検討事項について：検討事項の抽出と日本側の対応

ポートランド会議で作成されたICH S9 draft GL（6月5日版）での問題点の抽出と日本側の対応について協議した。問題点の抽出は、事前に中江先生からRapporteurであるDr. Daniel Lapadulaに依頼し「今後の協議が必要な事項」が提出されている。それらの内容についての適切性と更なる問題点の抽出を行った。

- 1) バイオ医薬品と細胞毒性型抗悪性腫瘍薬の定義の必要性について：バイオ医薬品に関しては、もし核酸医薬品などが含まれないのであれば、定義付けが必要。細胞毒性型（cytotoxic）という表現は、薬効機序からの定義と毒性表現形としての定義と両者が混在して使用されており非常に判り難い。もし、本GLでこの表現が使われる場合は、定義付けが必要である。ただ、本draft GLでは2箇所程度の使用であり、特にcytotoxicという表現を使用せず別の適切な表現に変更することも可能だと思われる。
- 2) 非臨床試験のGMP規格薬剤での実施の必要性について：本draft GLでは「非臨床試験で使用される薬剤はGMPsに従って製造される必要は無い。非臨床試験で使用される薬剤はよくその特長付けがなされ、分析法や純度は報告書に記載されなくてはならない。」となっている。この表現は毒性試験で用いられる薬剤はGMP基準に合致しなくても良いことは判るが、GLP基準でのグレードが必要なのか否かが明確ではない。今後予定されている電話会議等で確認する必要がある。また、GLP毒性試験で使用された薬剤がGMP、GLPのいずれの規格にも適合しないもの（研究レベルのもの）で実施され、そ

れが審査当局に受け入れられた事例があるかを事前に簡単に調査する事が必要である。

- 3) 薬効薬理試験における薬剤耐性機序の必要性について：薬剤耐性機序の件も含めて、他の試験の記載と比べてかなり冗長な記述となっている。再考の必要があると考える。
- 4) 3ヵ月反復投与毒性試験の第Ⅱ相臨床試験開始までの必要性について：適応がん種によっては第Ⅲ相臨床試験が行われないものもあるが、その場合は第Ⅱ相臨床試験まででなく承認申請までに実施していることから、本draft GLに記載されている第Ⅲ相臨床試験開始までという記述で不都合はないと考える。
- 5) 生殖発生毒性試験の実施時期について：本draft GLと日本GL案とに実施時期について齟齬は無いことから、特に修正の必要は無いと考える。
- 6) 反復投与試験で検討していれば、受胎能試験は承認申請にも不要か？：病理組織学的評価から機能への影響が外挿出来ると言われていることから、不要であると考え。
- 7) 遺伝毒性試験は承認申請までの実施でよいか？：「承認申請までに実施する」でそれ以上の具体的な時期の記載は必要ないと考え。
- 8) 別途実施される免疫毒性試験は不要でよいか？：実施の必要性はないと考える。
- 9) 既承認薬の6ヶ月毒性試験の必要性について：MHLWが6ヶ月毒性試験実施を求めているのは既承認薬や術後補助療法薬ではない。がんの比較的早期のステージが適応となり、長期間の服用が推定される抗悪性腫瘍薬などは、動物実験の結果として3ヶ月を超える試験で新たな毒性所見が得られている調査結果もあることから、このような薬剤では6ヶ月の試験が必要だと考える。ヒトでの実績があるから全てよしではなく、ヒトでは見る事が出来ない毒性もある。それらの情報を動物実験で把握しておくことが重要である。三極での一致が見出せるのか、本draft GLの中で今後最も議論が必要な点である。
- 10) 若齢動物での毒性試験の必要性について：本draft GLに記載されている基準で特に問題は無いと考える。
- 11) バイオ医薬品における6ヶ月毒性試験の必要性について：どのようなデータに基づいて低分子医薬品での投与期間と差別化されているか不明である。確認する必要がある。
- 12) バイオ医薬品における生殖発生毒性試験の実施タイミングについて：特に低分子医薬品と異なる実施時期が必要であるとは思われない。
- 13) その他、追加検討事項
 - i) 表現の定義の必要性について、「patients with late stage or advanced cancerでの治験」という表現が何箇所か出てくるが、これらはどの様な患者集団を示すのかの定義付けは必要ないか？：きっちり定義付けするよりフレキシブルな表現とし、ケースバイケースで考えられるようにした方がよいと考える。
 - ii) 単回投与毒性試験の実施時期について：M3GLでは第Ⅲ相臨床試験までに実施するとなるが、抗悪性腫瘍薬の場合は合致しないケースが多い。よって、実施時期についての記述が必要と思われる。
 - iii) Table 1において、臨床スケジュールが2～3回/週の場合に、非臨床試験に臨床試験スケジュールと異なる28日反復投与を要求するのは、投与量が低下する点から考えても理由が不明である。確認する必要がある。

以上の問題点について、その対応策をPMDA、JPMAで再度検討し、日本側から積極的に提言していく必要

性のある問題点の有無についても併せて検討する。電話会議が開催される本年9月上旬をメドにまとめる事。連絡は基本的にメールで行い、必要に応じて会議の開催を考える。

4. 今年度研究班の調査研究事項について

- 1) 抗悪性腫瘍バイオ医薬品のFIH開始用量の決め方について：現在、JPMAでアンケートを作成中であり、8月上旬には完成する予定である。バイオ医薬品だけでなく低分子医薬品も含めたアンケートとなる。可能な限り、トキシコロジー学会、論文等で発表できるように進める。
- 2) 各社で実施されている抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験について、現行の毒性試験法GLとの齟齬とS9GLでの改善の調査：S9GLがある程度Fixされることが必要である。11月のブルッセル会議でStep 2になることから、その後に調査し、本年度中にまとめるように進める。

以上

【別添3】第3回分班会議議事録

日 時：2008年12月19日、午後2時～7時

場 所：パレスホテル 萩の間

出席者：分担研究者；中江大

協力研究者；小野寺博志、笛木修、浦野勉、三分一所厚司、甲斐修一、西村千尋

議事内容の要約

第3回分班会議が分担研究者である中江先生の司会進行で進められた。本年11月10日～11月13日にベルギー王国ブリュッセルで開催された日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン策定に向けた専門家ワーキンググループ（S9EWG）で作成を進めているガイドライン（GL）が予定通りStep 2となった。これを受けて本研究班では本邦でパブリックコメントを求める際のStep 2 GLの和訳版について作成を進めてきたが、今回、それを完成させるために班メンバーが会しラインバイラインで最終的な修正をおこなった。完成したStep 2 GL和訳版については、各メンバーによる再確認後、年内に笛木先生から厚生労働省にパブリックコメント募集の依頼と共に提出頂けることが決められた。

1. ICH S9 Step 2 GL和訳版の最終化について

本年11月10日～11月13日に開催されたブリュッセル会議以降、来年1月のパブリックコメント募集開始を目指し、クレイ企画に依頼したStep 2 GLの和訳草案を、班メンバーが確認し、修正点及びコメントを中江先生が中心となって取りまとめられた。今回、和訳版を完成させるためにラインバイラインで最終的な見直しを進めた。本議事録では議論された主な点のみを抜粋で記載する。その他の箇所を含めた全ての修正点に関しては添付資料を参照のこと。

- 1) Line 12、目次；2.1 薬理（作用機序の解析）とは分りにくい。「薬理（作用機序の解析）」とは幾つかある薬理試験の中の薬効薬理試験を指すので、「薬効薬理」とする。
- 2) Line 28、目次；「3.6 小児集団での試験…」は一般的な言い方ではない。「小児で臨床試験」とする。
- 3) Line 31、目次；「4.1 複合剤（コンジュゲート）」は、複合剤と訳すよりコンジュゲート製剤とした方が分りやすい。
- 4) Line 76、1.3 適用範囲、下から2行目；「放射線医薬品」は「放射性医薬品」ではないか？→後日、笛木先生の確認により「放射性医薬品」と修正。
- 5) Line 88、1.4 一般原則、下から5行目；「非臨床試験で用いられる原薬はその品質が十分に明らかにされていなければならない、又、臨床製剤に用いられるものと同質のものでなければならない」の訳は正確性に欠ける。「非臨床試験で用いられる被験物質はその有効成分の特性が十分に明らかにされていなければならない、又、臨床製剤のそれと同等でなければならない」が適切であろう。
- 6) Line 175、2.5 生殖発生毒性、下から5行目；fertility studiesは通常、「受胎能試験」と訳されるが、ここでは「受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験」としている。内容から考えると、この訳がふさわしいと判断する。
- 7) Line 176及び180、2.5 生殖発生毒性、下から4、1行目；「患者の治療の実施」とは「製造販売承認申請」を指すと考えられるが、明確ではないため英文を修正するようにパブリックコメント対応とす

る。

- 8) Line 295、4.1 コンジュゲート製剤、下から3行目；「トキシコキネティクスに関する評価では、コンジュゲート製剤と非コンジュゲート化合物（会議では「その成分」と訳したが、後日「非コンジュゲート化合物」と修正）の双方について評価」のunconjugated compoundとはキャリアー分子が結合していない化合物を指すとの理解でよいかをパブリックコメント対応とする。
- 9) Line 301、4.2 リポソーム製剤、上から3行目；「必要な場合は、リポソーム製剤そのものの毒性評価を行い、リポソームに封入されていない状態の薬剤単体や担体の安全性については毒性試験投与群の一つとして組み込むなど…」という文章は、先の「リポソームに封入されていない状態での薬剤単体の特徴が十分明確な場合」からの続きではなく、薬剤単体の特徴が分っていない場合だと考えられるが、非常に判りにくい。明確にするようにパブリックコメント対応とする。
- 10) Line 326、4.4 不純物の評価、上から5行目；原文では「advanced stage patients」のみとなっているが、ここでは他の記載と同様、末期がん患者も含まれるため「末期又は進行がん患者」とするのが適切である。
- 11) Line 346、表1 脚注3、上から3行目；「潜在的な免疫原性の影響について…」は意味が不明瞭。ここは投与スケジュールに対する影響を言っているので、「免疫反応が誘発され、投与スケジュールに影響を与える可能性について…」に変更する。
- 12) Line 353、5. 脚注 1.；非げっ歯類のみ群構成を記載しているが、これは抗悪性腫瘍薬に特有の事項ではないので、記載の必要性はないと考える。パブリックコメント対応とする。

2. 今後の進め方について

- 1) Step 2 GL和訳版について：本会議での修正点も含めて各メンバーで再度最終確認を行い、12月25日（木）の夕方までに笛木先生に結果を報告する。コメントがある場合は笛木先生がそれらを取り纏め最終化させ、翌日26日（金）に厚生労働省に和訳版の提出と共にパブリックコメントの依頼をする。
- 2) 来年1月20日開催予定の井上研究班報告会の資料について：甲斐さんが作成した発表資料（12月16日開催のICH即時報告会資料）を反映させながら中江先生が作成する。
- 3) S9 GL作成以外の活動について：本研究班での今年度の調査研究（①抗悪性腫瘍バイオ医薬品の臨床試験開始用量の決め方、②各社で実施されている抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験に関して、現行毒性試験法GL並びにICH S9 GLとの相違点の抽出）について、①についてはJPMAでアンケートを実施し現在まとめ中。②については、ICH S9 GLが固まらないと進められないので、まだ進んでいない。これらの成果は出来れば「医薬品研究」のレターでもよいので論文化出来るように進めたい。
- 4) 次回の第4回研究班会議は、パブリックコメントが3月上旬の締め切りで進められる予定なので、それ以降開催しコメントについて協議する。

以上

ICH Oncology Guidance

Table of contents

A. Introduction:

1. Objectives
2. Background
3. Scope
4. General principles applicable for oncology drugs

B. Nonclinical studies to support safety evaluation

1. Pharmacology (description of mechanism of action)
2. Safety Pharmacology
3. Pharmacokinetics/toxicokinetics including ADME
4. Systemic Toxicity
5. Reproductive toxicology
6. Genotoxicity
7. Carcinogenicity
8. Immunotoxicity
9. Special considerations for biologics

C. Nonclinical data evaluation to support clinical trial design

1. Start dose for first administration in human
2. Dose escalation and the highest dose in a clinical trial
3. Duration and schedule of toxicology studies to support initial clinical trials
4. Duration of toxicology studies to support continued development
5. Combination of pharmaceuticals
6. Studies in pediatric populations
7. Special considerations for biologics

D. Other Considerations

1. Conjugated agents
2. Liposomes
3. Evaluation of drug metabolites
4. Evaluation of impurities

A. Introduction

1. Objectives of the Guideline

There have been no internationally accepted objectives or recommendations on the design and conduct of nonclinical studies to support the development of anticancer pharmaceuticals. The purpose of this guidance is to provide information to assist in the design of an appropriate program of nonclinical studies for the development of anticancer pharmaceuticals. Most development programs will exceed these minimum recommendations. Other approaches to providing sufficient nonclinical data to initiate a clinical trial have been described and should be consulted as appropriate for the particular therapeutic development program. This guideline was developed to facilitate and accelerate the development and to protect patients from unnecessary adverse effects of anticancer pharmaceuticals while avoiding unnecessary use of animals and other resources.

The recommendations in this paper are drawn from the scientific and regulatory information available at the time of its publication. Modifications can be expected to be made in the future as a result of advances in any of the biomedical disciplines associated with pharmaceutical development. The principles described in other guidance should be considered in the development of anticancer products as well.

2. Background

Since malignant tumors are life-threatening, the death rate from these diseases is high, and existing therapies have limited effectiveness, it is desired to provide new effective anticancer drugs to tumor patients sooner. Generally non-clinical safety evaluation are to 1) establishment of a safe initial dose level for the first human exposure, 2) clarification of the toxicological profile of a drug, e.g., identification of the target organ, estimation of the safety margin, and reversibility and 3) finding out the evaluation items for a clinical adverse reaction monitoring. However, because of the particularity of development of anticancer drugs, most often the Phase I clinical studies involve cancer patients whose disease condition is often progressive and fatal. In addition the clinical dose levels often are close to or at the adverse effect dose levels. For these reasons, the type and timing and flexibility needed in designing of safety studies of anticancer drugs may have a different pattern from those for other pharmaceuticals. In light of the particular situations in which each anticancer drug developed to be used, individually deciding the type and timing of safety studies from the scientific standpoint, the non-clinical safety should be appropriately evaluated.

3. Scope

This guideline provides information for all pharmaceuticals that are intended to treat patients with cancer regardless of the route of administration, including both small molecule and biotechnology derived products. This guideline specifies the basic concept of the type and timing of safety studies in relation to the development of anticancer pharmaceuticals.

This guidance does not apply to pharmaceuticals intended for risk reduction or cancer prevention, studies in healthy volunteers, vaccines, cellular or gene therapy. If healthy volunteers are to be included in clinical trials the ICH M3

guideline should be followed. Radiopharmaceuticals are not covered in this guidance but some of the general principles could be adapted.

4. General Principles

The development of each new pharmaceutical requires that studies be designed to characterize the pharmacology and toxicology of the pharmaceutical specifically as it is proposed to be used in humans. This might require modification of "standard" nonclinical testing protocols in order to address novel characteristics associated with either the pharmaceutical or the manner in which it is to be used in humans.

Manufacturing process may change during the course of development; thus, the pharmaceutical tested nonclinically need not be manufactured according to GMPs. However, the active pharmaceutical substance used in nonclinical studies should be well characterized and methods of analysis and purity noted in the study reports.

In general, non-clinical safety studies that are used to support the development of a pharmaceutical should be conducted as described by Good Laboratory Practices.

B. Nonclinical studies to support safety evaluation

1. Pharmacology (description of mechanism of action)

Prior to phase I studies, preliminary characterization of the mechanism(s) of action, resistance, and schedule dependencies as well as anti-tumor activity *in vivo* should have been made. As appropriate, these properties should be further investigated in parallel with Phase II and III studies.

These studies can provide preclinical proof of principle, guide schedules and dose-escalation schemes, provide information for selection of test species, aid in starting dose selection, and in some cases justify pharmaceutical combination where clinical information cannot be obtained

Secondary pharmacodynamic or off target effects should be investigated as appropriate.

Careful consideration should be given to whether these pharmaceuticals may also act as tumor promoters, enhance tumor growth, or interfere with effective therapy. An evaluation of the pharmaceuticals effects on these parameters is thus essential. *In vitro* and *in vivo* data (xenograft, transgenic models, etc.) with or without concomitant chemotherapy, may provide valuable insight into the possible adverse consequences of these products, and such information should be provided to support the initial clinical trial. See Note 1.

a. *In vitro* studies

The primary aims of the *in vitro* studies are to obtain mechanistic information about the test substance and characterize the activity profile.

i. Activity profile and mechanism of action

If a specific target structure is indicated, cell lines expressing different levels of this structure should be studied, if possible. The use of well-characterized cell lines as regards genotype and biochemistry is encouraged.

ii. Mechanism(s) of resistance

In parallel with the characterization of the mechanism(s) of action, the corresponding profile with respect to possible mechanism(s) of resistance can be obtained. Investigation of the possible induction of resistance by long-term exposure of cell lines to a new drug and further characterization of mechanism(s) of resistance are encouraged.

b. *In vivo* studies

The primary aims of *in vivo* studies are to obtain further information with respect to antitumor activity, therapeutic index and schedule dependency.

Studies in animals are usually carried out in rodents, mainly in mice, giving due consideration, when possible, to likely differences to man in pharmacokinetics/dynamics. The selection of a suitable animal model (including species, strain and tumor type) depends on the properties and proposed therapeutic indications of the anticancer drug and the available information about the response of different tumor cell lines

Suitable criteria for the evaluation of antitumor activity include tumor growth, survival time and degree of remission or cure.

2. Safety Pharmacology

An assessment of vital organ function, including cardiovascular, respiratory and central nervous system could be included in the assessment of general toxicology prior to Phase I studies. Safety pharmacology studies may not be needed for treatment of patients with late stage or advanced cancers. In case of concern appropriate safety pharmacology studies, core battery and/or follow up or supplemental studies should be considered.

3. Pharmacokinetics/toxicokinetics including ADME

The evaluation of limited kinetic parameters, e.g., peak plasma levels and AUC, in the animal species used for non-clinical studies may facilitate dose escalation during Phase I studies. Further information on ADME in animals should normally be generated in parallel with clinical development.

4. Systemic Toxicology

The primary objective of Phase I clinical trials in patients with cancer is to determine a maximum tolerated dose (MTD) and dose limiting toxicity (DLT). General toxicology studies should be conducted to determine target organ toxicity, if possible, however, the determination of no observed adverse effect level (NOAEL) or no effect level (NOEL) is not essential. Toxicology studies should be designed to support the clinical schedule as outlined in Table 1. Evaluation of recovery, effects of accumulation and delayed toxicity should also be considered. Nonetheless, for non-rodent studies, dose groups should consist of at least 3 animals/sex/group, with an additional 2/sex/group for recovery in control and high dose groups. Both sexes should generally be used or justification should be given for specific omissions. To support Phase I clinical trial at least one nonclinical study should incorporate a recovery period at the end of the study to assess for reversibility of toxicity findings or the potential that toxicity continues to progress after cessation of drug treatment. In phase I clinical trials, the treatment of patients may continue according to the patient's response, and in this case, a new toxicity study would be unnecessary to support continued treatment. For continued clinical development, additional toxicology studies that incorporated the principles discussed in this paragraph should be conducted

Toxicokinetic evaluation should be conducted as appropriate.. Knowledge of relevant physiological, biochemical, and kinetic differences between humans and animal models can help determine the most appropriate species to be used.

5. Reproductive toxicology

Prior to clinical trial reproductive toxicology studies are not required.

The general expectation is that the reproductive toxicology assessment be available when the marketing application is submitted. In certain patient populations (eg. adjuvant setting), these studies should be provided prior to submitting phase III trials.

For small molecule drugs, embryofetal development toxicity studies and peri- postnatal studies are required with the exception of traditional cytotoxic drugs.

Generally no fertility study is needed but additional endpoints should be included in the repeat dose toxicity study(ies). However, when a therapy is essentially curative and the study is warranted by the patient population a more complete assessment of fertility should be conducted.

Embryofetal toxicology studies are typically conducted in two species. In cases where embryo-fetal developmental toxicity study is unambiguously positive for teratogenesis, a confirmatory study in second species is usually not necessary.

Drugs that target rapidly dividing cells (e.g., GI, bone marrow) as assessed in general toxicology studies, and are