

#### 4. 他の考慮すべき事項

##### 4.1 コンジュゲート製剤

コンジュゲート製剤とは、タンパク、脂質、糖などの担体分子に共有結合している医薬品を指す。コンジュゲート製剤としての安全性評価が最も重要であり、使用されているリンカーなどコンジュゲート構成成分の安全性については限定的な評価でよい。試験動物種やヒトの血漿中におけるコンジュゲート製剤の安定性試験成績は、入手すべきである。トキシコキネティクスに関しては、コンジュゲート製剤投与後のコンジュゲートされた医薬品と非コンジュゲート状態の医薬品の双方について評価する必要がある。

##### 4.2 リポソーム製剤

リポソームに封入される医薬品の特徴が明確である場合、リポソーム製剤としての毒性試験の一部は、省略することが可能である。リポソーム製剤としての安全性を評価すべきであり、リポソームに封入されていない状態での医薬品や担体の安全性については当該毒性試験の一部として行うなど限定的な評価でよい。本項に記載されている原則は、類似する他の担体にも適用できる。トキシコキネティクスに関する評価は、適切に実施する。可能ならば、トキシコキネティクスに関する評価は、リポソーム製剤を投与した後でのリポソーム製剤としての医薬品と遊離した医薬品の双方について行うべきである。

##### 4.3 代謝物の評価

動物で認められなかった代謝物がヒトにおいて認められる場合がある。これらの代謝物に関して、進行がん患者の治療を目的に開発される抗悪性腫瘍薬では、別個に安全性評価を行う必要はない。

##### 4.4 不純物の評価

不純物の基準値は、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに記載されているように、無視できる程度のリスクに基づいて設定されるものと認識されている。抗悪性腫瘍薬に関しては、不純物がこれらのガイドラインで設定された基準値を上回って存在しても許容されるが、製造販売承認申請においてその妥当性の根拠を示すべきである。妥当性の根拠には、治療対象疾患と患者集団、親化合物の性質（薬理学的特性、遺伝毒性、がん原性など）、治療期間、不純物削減が製造に与える影響などが含まれる。さらに、非臨床試験で用いられた投与量あるいは濃度について臨床投与量と比較して考察することにより、安全性が確認される必要がある。遺伝毒性が陽性の不純物に関しては、悪性腫瘍の生涯リスクの上昇に基づいて基準値が設定されてきた。しかし、進行がん患者の治療を目的として開発される抗悪性腫瘍薬においては、従来の手法によるものでなく、前述の妥当性の根拠に基づいて、より高い基準値の設定も考慮すべきである。なお、動物やヒトの試験で代謝物として認められる不純物は、安全性が確認されていると考えてよい。

表1：初回臨床試験を実施するための抗悪性腫瘍薬の投与スケジュール例<sup>1</sup>

臨床投与スケジュール	非臨床投与スケジュール例 <sup>2,3,4</sup>
3～4週間に1回投与	単回投与
3週ごとに5日間連日投与	5日間連日投与
1週おきに5～7日連日投与	5～7日間連日、1週間休薬、2サイクル
週1回3週間投与、1週間休薬	週1回3週間投与
週に2回又は3回投与	週に2回又は3回、4週間投与
連日投与	4週間連日投与
週1回毎週投与	週1回、4～5回投与

- <sup>1</sup> 表1には投与スケジュールを示した。非臨床試験における毒性評価の時期は、予測される毒性プロファイルと臨床投与スケジュールに基づいて科学的に判断すべきである。例えば、早期の毒性を検討するために投与期間終了直後に剖検する場合と、遅延毒性を検討するため休薬期間を設けて剖検する場合の両者を考慮すべきである。
- <sup>2</sup> 臨床投与スケジュールと非臨床毒性試験との関連性の柔軟性に関する詳細は、3.3項を参照のこと。
- <sup>3</sup> 本表に示した投与スケジュールでは回復期間が規定されていない（2.4項及び注釈1を参照）。
- <sup>4</sup> 本表に記載されている投与スケジュールは、薬力学的効果が長い医薬品や半減期の長い医薬品、アナフィラキシー反応を起こす可能性のある医薬品などに関しては、必要に応じて修正を加えるべきである。さらに、免疫原性の潜在的な影響についても考慮すべきである（ICH S6ガイドライン参照）。

## 5. 注釈

1. 非げっ歯類での試験は、通常 1 群当たり雌雄各 3 匹以上の投与群及び 1 群当たり雌雄各 2 匹の回復群で構成される。通常、雌雄両性を用いるべきであるが、雌雄いずれかを用いない場合はその根拠を示す必要がある。
2. 多くの低分子医薬品では、げっ歯類で供試動物の 10%に重篤な毒性が発現する投与量 (STD<sub>10</sub>) の 1/10 量を初回投与用量として設定するのが一般的である。非げっ歯類が最も適切な動物種である場合には、重篤な毒性が発現しない最大投与量 (HNSTD) の 1/6 量が、通常初回投与量として適切と考えられる。HNSTD とは、死亡、致死性の毒性又は非可逆的な毒性を生じさせない最高投与量と定義される。

[別添5] パブリックコメント対応文書案日本版

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に対するご意見の概要と対応について

No.	コメント箇所 <sup>※1</sup>	コメント (理由等)	対応
1	全般	「開始用量」の用語は「初回投与量」とした方がよいのではないか。	修正案に同意し、「初回投与量」に変更を行いました。
2	1.1 ガイドラインの目的	「末期又は進行がん」の表現について、限定的な印象を受けるが、本ガイドラインについては、「がん」患者全般をさす表現が望ましいのではないだろうか。	本ガイドラインは「進行がん患者」に対象を限定することによって、非臨床試験の大幅な削減と臨床試験開始の迅速化を目的としているものであります。よって現状のままの記載と致します。
3	1.2 背景	2.4項でNOAELを求めることが必須ではないとされていることから、安全域を求めることは必要ないと考えられ、下記のように修正した方が適切と考えられる。「標的器官の特定、安全域の推定、可逆性など薬剤の毒性プロファイルを」→「標的器官の特定、用量反応性、可逆性など薬物の毒性プロファイルを」あるいは「標的器官毒性の特定、用量反応性の特徴、可逆性など」	修正案に同意し、「標的器官の特定、曝露量-反応関係、及び回復性」という内容に変更を行いました。
4	1.3 適用範囲	毒性の弱い薬剤も本ガイドラインの対象になると思われますが、その旨ガイドライン中に明記して頂きたい。	本ガイドラインは、いわゆる「細胞毒性型」の抗がん剤に限ったものではないことから、現状のままの記載で問題ないものと考えます。
5	1.3 適用範囲	バイオテックノロジー応用医薬品についてはこの記載以降略号が使用されているので、下線部を追加した方が良いと考えられる。「低分子医薬品及びバイオテックノロジー応用医薬品(バイオ医薬品)に適用する。」	修正案に同意し、ガイドライン原文に略号の記載を行いました。

No.	コメント箇所*1	コメント(理由等)	対応
6	1.3 適用範囲	「必要に応じて他のガイドラインを参照することもあり必要である。」について、具体的に提示していただきたい。	全てのガイドラインを記載すると数が多くなることに加え、ガイドラインが流動的に改定されている点をふまえると、記載しない方がよいものと考え、現状の記載のままとしました。
7	1.3 適用範囲	「長期生存が期待できる患者」について、具体的にどの程度の期間を想定しているのか不明である。注釈などにより補足説明していただきたい。	「長期生存が期待できる患者」の記載については不確定要素が多いことから削除することとしました。
8	1.3 適用範囲	「悪性腫瘍の予防」を目的とした医薬品には本ガイドラインは適用されないとあるが、本ガイドラインに示された非臨床試験パッケージで進行がんを適用として承認取得した後にアジュバント療法での効能追加申請を行う場合、他のICHガイドラインに従った非臨床試験を追加実施することが求められるのか明らかになってもらいたい。	頂いたコメントを参考に当該事象に対する考え方を追記しました。
9	1.3 適用範囲	本ガイドラインは「悪性腫瘍の予防」には適用されないとあるが、臨床試験中にCRに到達した後、それを維持するために長期間投与を継続しようとする場合は、この「悪性腫瘍の予防」に該当するか明示してもらいたい。	「進行がん」患者を対象として実施した臨床試験で、コメントのよいうなケースは「悪性腫瘍の予防」には該当しないと考えられます。
10	1.3 適用範囲	ワクチンをガイドラインの適用から除外した理由を示していただきたい。	ワクチンに含まれる範囲は非常に広く、原則ケースバイケース対応が適切であることから、本ガイドラインの適用範囲には入れないこととしました。

No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
11	1.4 一般原則	このガイドラインには、3Rの原則（動物を使用しない方法への置換え、動物使用数の削減、動物の苦痛の軽減）の重要性に言及している箇所がありません。動物福祉、健全な科学、動物資源の経済的使用のため、この部分に以下の文を追加することを提案します。「動物試験は必要な薬理情報および毒性情報を得る際に最小限に抑えるべきである。実施するいかなる動物試験においても3Rの原則を遵守すべきである。すなわち、科学的かつ実用的に可能である場合は必ず、動物を使用しない方法への置換え、動物使用数の削減、動物の苦痛の軽減を行う努力をすべきである。」「該当する医薬品の薬効薬理、薬理動態、毒性に関する決定を導くのにインビトロまたはインシリコ試験法の使用が可能である場合、インビトロまたはインシリコ試験法を採用すべきである。これらがインビボ試験を低減するのに十分な質のものであるならば、これらを使用すべきであり、科学的正当性が得られるべきである。」	ICHのガイドラインは3Rsの原則を念頭に作成されており、本ガイドラインにおいても従来の手法に比べ、大幅な使用動物数の削減が望めるものとなっています。
12	1.4 一般原則	「標準的な」非臨床試験計画の定義を明確にすべきだと考えます。	現状の記載で特に混乱を招くものではないと考えられることから、現状のままの記載といたします。
13	1.4 一般原則	「臨床製剤のそれと同等・・・」とあるが、「同等」の定義を具体的に示していただきたい。	ここで示しているものは製剤中の有効成分（原体）のことであり、製剤と同等のものを求めているわけではありません。

No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
14	2.1 薬効薬理	「耐性」について、補足説明をお願いしたい。または、「薬剤耐性遺伝子との相互作用」などと限定して頂きたい。あるいは削除することが望ましい。	「耐性」の記載については削除しました。
15	2.1 薬効薬理	「投与スケジュール依存性」について具体例等を示すなどして補足説明をしていただきたい。	理解可能な内容と考えられ、本文中での説明については原則不要と考えますが、必要であればQ&Aで対応いたします。
16	2.1 薬効薬理	「抗腫瘍活性の特性」という文言はわかりにくいいため、「抗腫瘍作用」に改めたほうがよいと思われる。	ご指摘の通り、「抗腫瘍活性の特性」については「抗腫瘍作用」に変更しました。
17	2.1 薬効薬理	「薬効薬理試験では、標的及び作用機序に基づき適切なモデルを選択すべきではあるが、必ずしも臨床試験と同一の腫瘍を対象とする必要はない。」について、明確に具体的な記載をすべきと考えます。	ケースバイケースの対応が求められる事項なので、具体例の記載は不要と考えております。
18	2.1 薬効薬理	下記のように修正した方が適切と考えられる。「必ずしも臨床試験と同一の腫瘍を対象とする必要はない。」→「必ずしも臨床で適応となる腫瘍と同種の腫瘍を用いる必要はない。」	コメントの通り、変更しました。
19	2.1 薬効薬理	「臨床試験における開始用量の選択、投与スケジュールと用量漸増計画の策定」について薬効発現の程度との関係を具体的に示すなど、補足説明をしていただきたい。	ケースバイケースの対応が求められる事項なので、具体例の記載は不要と考えます。

No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
20	2.1 薬効薬理	「必要に応じ、副次的薬理作用や目的とする薬理作用以外の影響についても検討する。」という記載内容に異論はないが、ここに記載されると、「必要に応じ」という点を拡大解釈されて運用される恐れがあるため、削除していただきたい。	副次的薬理作用の活用目的等を追記し、誤解を受けにくい表現に変更しました。
21	2.2 安全性薬理	安全性薬理のパラメータのうち、hERG、プルキンエ線維など <i>in vitro</i> で測定する系は一般毒性試験に含めることはできないと思われるが、心電図などで懸念がなければこれらの試験は不要と考えてよいか明らかにしてもらいたい。	特段の懸念事項がなければ、そのように判断して良いと考えます。
22	2.3 薬物動態	「最高血漿中濃度 (Cmax)、血漿中濃度曲線下面積 (AUC)・・・」とあるが、「血漿」を「血漿/血清」としてはどうか	コメントの通り、「血漿/血清」どちらを使用しても差し支えない表現に変更しました。
23	2.3 薬物動態	「非臨床試験で用いられる動物種における最高血漿中濃度 (Cmax)、血漿中濃度曲線下面積 (AUC)、半減期 (t1/2) などの薬物動態パラメータの評価が、 <u>第I相臨床試験での用量増加の判断に有用な場合がある</u> 」は「非臨床試験で用いられる動物種における最高血漿中濃度 (Cmax)、血漿中濃度曲線下面積 (AUC)、半減期 (t1/2) などの薬物動態パラメータの情報は、 <u>第I相臨床試験の投与レジメンの判断に有用な場合がある</u> 」に変更してはどうか?	コメントを参考にし、「非臨床試験で使用する動物種における最高血漿/血清中濃度 (Cmax)、濃度曲線下面積 (AUC) 及び半減期 (t1/2) などの一般的な薬物動態学的パラメータを評価しておくことは、第I相臨床試験における投与量選択、投与スケジュール、増量計画を安全に進める上で有用な場合がある。」という記載に変更しました。



No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
24	2.4 一般毒性	以下の2.5 生殖発生毒性の項で、一般的な医薬品の場合の説明を記載するのであれば、同様にここにおいてもICH S4ガイドラインに準じて、動物種は2種以上（うち1種はげっ歯類、1種はウサギ以外の非げっ歯類）とする説明を入れるべきではないか？	コメントを参考に、本項にも動物種の取り扱いに関する記載を盛り込みました。
25	2.4 一般毒性	下線部の「したがって」の語句は削除することが望ましい。「悪性腫瘍患者を対象とした第I相臨床試験の主要目的は、その薬剤の安全性評価である。ここでは最大耐量 (MTD) と用量制限毒性 (DLT) までの投与を行うことが可能である。したがって、 <u>悪性腫瘍薬の毒性試験では、無毒性量 (NOAEL) 又は無作用量 (NOEL) を求めることは必須ではない。</u> 」	コメントの通り、変更しました。
26	2.4 一般毒性	下線部を追加した方が良いと考えられる。「 <u>悪性腫瘍薬の臨床使用を支持するための毒性試験では、無毒性量 (NOAEL) 又は無作用量 (NOEL) を求めることは必須ではない。</u> 」	コメントを参考に、「 <u>悪性腫瘍薬の臨床使用のために、非臨床毒性試験で無毒性量 (NOAEL) 又は無作用量 (NOEL) を求めることは必須でない。</u> 」という表現にしました。
27	2.5 生殖発生毒性	「妊娠中～毒性評価は必要である」の記載は本ガイドラインの主旨と関係ないことから、この文章は不要ではないか？	がん患者においてもこのようなりスクを評価する必要があるので、現状のまの記載とします。

No.	コメント箇所 <sup>*1</sup>	コメント (理由等)	対応
28	2.5 生殖発生毒性	下線部を追加した方が良いと考えられる。「また、これらの試験は、一般毒性試験において分裂速度の速い細胞を標的とする薬剤や、発生毒性を誘発することが知られている系統の薬剤に関しては製造販売承認申請にも必須ではない。」	コメントを参考にし、記載を追加しました。
29	2.5 生殖発生毒性	下記のように修正した方が適切と考えられる。「分裂の速い細胞を標的とする薬剤や、」→「腸管粘膜細胞、皮膚細胞、骨髄細胞など分裂の速い細胞を標的とする薬剤や、」	コメントを参考にし、「分裂の速い細胞」について例示を行いました。
30	2.5 生殖発生毒性	下線部を追加した方が良いと考えられる。「ICH S5ガイドラインでは、 <u>胚・胎児発生に関する試験は通常2種の動物で実施することになっているが、</u> 」	コメントを参考にし、記載を追加しました。
31	2.5 生殖発生毒性	下記のように修正した方が適切と考えられる。「バイオ医薬品では、 <u>胚・胎児発生に関する試験は必ずしも必要ない。</u> 」→「バイオ医薬品では、 <u>胚・胎児発生に関する試験は適切に実施できないケースもありうる。</u> 」	バイオ医薬品の胚・胎児発生試験に対するアプローチ方法について、より詳細に記載を行いました。
32	2.5 生殖発生毒性	出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験を省略して承認申請する場合、妊婦に対する投与は禁忌とする必要があるか確認したい。	ケースバイケースの対応が求められる事項なので、個別に相談して頂きたいと考えます。

No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
33	2.6 遺伝毒性	下線部を追加した方が良いと考えられる。「製造販売承認申請までに実施すべきである (ICH S2ガイドライン参照)。ただし、薬理作用やすでに実施した <u>遺伝毒性試験結果から遺伝毒性が明らかに陽性である</u> と考えられる薬剤については、 <u>遺伝毒性試験の一部を省略することが可能である</u> 」	コメントを参考にし、「 <i>In vitro</i> 試験で遺伝毒性が陽性の場合、 <i>in vivo</i> 試験は必要でない。」の一文を追加しました。
34	3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量	非臨床のガイドラインであるが、臨床の用量設定について記述されている。臨床に関する内容は、“Efficacy (有効性)” のガイドラインに記載することを検討してもらいたい。	当該内容はICH M3 (R2) ガイドラインにも記載される予定であることから、整合性をとるために本ガイドラインにも記載することといたします。
35	3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量	下記のように修正した方が適切と考えられる。「ヒトに初めて投与する初回臨床試験では、薬理学的活性用量であり、かつ合理的に安全と考えられる用量を開始用量として選択する。」→「ヒトに初めて投与する初回臨床試験では、合理的に安全で薬理作用が期待できる用量を開始用量として選択する。」	コメントを参考にし、「初回投与量選択の目的は、薬理作用が期待され、合理的に安全な投与量を明らかにすることである。」との記載に変更しました。
36	3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量	3.3項は投与スケジュールについて記載されていることから、下記のように修正した方が適切と考えられる。「 <u>注釈2及び3.3項参照</u> 」→「 <u>注釈2参照</u> 」	コメントに従い、修正を行いました。
37	3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量	「暴露量」の用語は「暴露量」に訂正していただきたい。	コメントの通り、「暴露」に統一しました。

No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
38	3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量	バイオ医薬品の場合に常に体重換算がより適切との誤解を与える懸念があるため、下線部は削除することが望ましい。「アロメトリック・スケールリングは、動物の毒性量に相当する暴露量を概算する標準的な手法であるが、その他のパラメータ (体重など) に基づいて投与量を外挿する方が適切な場合 (バイオ医薬品など) もある。」	コメントを参考に、以下の表現に改めました。「全身投与される低分子医薬品の多くにおいては、通常、体表面積を指標とした換算法を用いて、動物の投与量からヒトでの投与量への外挿を行う。低分子及びバイオ医薬品のいずれにおいても、体重、AUC、その他の曝露量パラメータに基づいて投与量を外挿することが適切な場合もある。」
39	3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量	「アゴニスト活性のないバイオ医薬品や目的とする標的／リガンドのアнтаゴニストであるバイオ医薬品に関しては、開始用量の選択に上記の原則を用いるべきである。しかし、アゴニスト特性を有するタンパク製剤に関しては、最小薬理用量 (MABEL) を用いた開始用量の設定も考慮すべきである。」とありますが、具体的な事例を示すなど、理解しやすいものとして頂きたい。	必要であればQ&A等での対応を検討したいと思います。
40	3.1 ヒトに初めて投与する際の開始用量	下記のように修正した方が適切と考えられる。「アゴニスト特性を有する」→「アゴニスト作用を有する」	コメントの通り、変更させていただきます。

No.	コメント箇所 <sup>*1</sup>	コメント (理由等)	対応
41	3.3 初期臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール	既存の毒性試験の曝露量が十分ことから、下線部を追記することとが望ましい。「既の実施された毒性試験より短い間隔の投与スケジュールによる臨床試験（週1回投与から週3回投与への変更など）を実施するためには、必要に応じて1種の動物種を用いた適切な毒性試験を追加すればよい。」	コメントを参考にし、「臨床投与スケジュールを変更するために十分な毒性情報がない場合は、1種類の動物種を用いた毒性試験を追加実施する。」との記載に変更しました。
42	3.4 臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間	「開発継続のためには、予定された臨床投与スケジュールに従った3ヵ月反復投与毒性試験の結果を…（以下略）」について、第Ⅲ相前に毒性試験の結果が必要とありますが、安全性の高い/低いによってその結果の時期について、ある程度幅を持たせたらどうか。	被験者の安全性確保等の観点から、現状の取り扱いのままとします。
43	3.5 薬剤の併用	「治療を目的とした抗悪性腫瘍薬の併用投与については、安全性を検討するための毒性試験は必要としな	併用投与の実施の必要性の判断基準をより明確化し、被験者への安全性に配慮しました。

No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
44	3.5 薬剤の併用	「併用投与の薬理学的根拠を裏付けるデータ」とは、併用投与による <i>in vivo</i> 薬効薬理試験を行うことを必須としているのか？あるいは、個々の薬剤の薬理プロフィールが明らかであり、併用投与の意義を科学的に説明することにより、そのような別個の併用薬理試験を省略することは可能なか明示してもらいたい。	コメントに対応し、薬理試験を実施すべき条件や、薬理試験の検討内容について記載を行いました。
45	3.6 小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験	幼若動物では、臓器・器官の発育過程において生理学的な相違があるため、ヒトの小児を想定した評価は不可能と考えられることから、下線部の記載は不要と考えられる。「悪性腫瘍治療対象に小児を含めるために、幼若動物を用いた試験は通常必要としない。本ガイドラインの非臨床試験に関する内容は、小児にも適用される。ヒトでの安全性データ及びこれまでの動物試験成績が、予定されている年齢の小児での安全性評価には不十分であると考えられる場合には、 <u>幼若動物における毒性試験の実施を考慮すべきである。</u> 」	標的とする臓器・組織を限定するなど、適切な動物種と投与時期を選択することは可能と考えられ、試験実施の意義は十分にあるものと考えられることから、幼若動物を用いた試験の実施については否定しないものとします。
46	4.1 コンジュゲート製剤	「コンジュゲート製剤の成分それぞれの安全性については限定的な評価で良い」とありますが、具体的などのような試験が必要と考えられているのか例示等示して頂きたい。	必要であればQ&A等での対応を検討したいと思います。
47	4.1 コンジュゲート製剤	トキシコキネティクスに関する記載を削除するか、あるいは次のリポソーム製剤の項にも同様に記載するかし、統一を図ることが望ましい。	コメントに従い、コンジュゲート製剤とリポソーム製剤の項の両方にTKに関する記載を行いました。

No.	コメント箇所*1	コメント (理由等)	対応
48	4.2 リポゾーム製剤	「リポゾーム製剤としての毒性試験の一部は省略してもよい。」とありますが、「一部」という表現があいまいで、解釈に困ります。どの試験が省略可能か明確にしていたかどうか、具体例を挙げていただけると助かります。	必要であればQ&A等での対応を検討したいと思います。
49	4.3 代謝物の評価	下線部は削除することが望ましい。「親化合物が胚・胎児発生に関する試験又は遺伝毒性試験で陽性であると考えられる場合には、ヒトと動物で生成割合の異なる代謝物について <u>別個の試験を行う必要はない。</u> 」	コメントに従い、当該部分を削除しました。
50	4.4 不純物の評価	他のICH ガイドラインにおける不純物の閾値を超えることが許容されるのはどのような「状況」か、具体的なケースを挙げて明確にしていきたい。	具体例についていくつか例示を致しましたが、さらに詳細な解説等が必要であれば、Q&A等での対応を検討したいと思います。

\*1: コメント箇所の項目番号等はStep. 2文書のものとなります。

平成21年度厚生労働省科学研究費補助金  
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

19280101

国際的整合性を旨とする  
医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究  
非臨床安全性1部会

## 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

## 目的

本研究の目的は、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の制定における、ICHによる国際的標準化プロセスを支援し、我が国における同ガイドラインの確立に資することである。

## 分班組織

- ・分担研究者  
中江 大 (東京都健康安全研究センター)
- ・研究協力者  
小野寺 博志 (国立医薬品食品衛生研究所)  
笛木 修 (PMDA)  
浦野 勉 (PMDA)  
込山 則行 (PMDA)  
甲斐 修一 (JPMA, ブリストルマイヤーズ)  
西村 千尋 (JPMA, 日本化薬)
- 佐神 文郎 (JPMA, エーザイ)  
三分一所 厚司 (JPMA, 第一三共)

## 本年度の主な活動

1. 第1回分班会議：2009年4月7日, PMDA
2. 第1回ICH S9\_EWGテレカンファレンス：2009年5月12日, PMDA
3. ICH M3-S6-S9\_EWGs\_Japan打ち合わせ：2009年6月3日, 国立衛研
4. ICH横浜会議：2009年6月7日-11日, ランドマークプラザ
5. ICH日本シンポジウム2009：2009年6月12日, タワーホール船堀
6. 第2回分班会議：2009年9月4日, 健安研
7. 第2回ICH S9\_EWGテレカンファレンス：2009年10月14日, ホテルギンモント
8. ICHセントルイス会議：2009年10月25-29日, Renaissance St. Louis Grand & Suites Hotel
9. 第3回分班会議：2009年12月8日, 健安研

## ICH S9EWG members

- John Leighton, FDA (CDER), USA, *Rapporteur in and after Step 3*
- Anne Pilaro, FDA (CDER), USA [Portland only]
- Daniel Lapadula, PhRMA (Novartis), USA, *Rapporteur up to Step 2*
- Vijayapal Reddy, PhRMA (Eli Lilly), USA
- Klaus Otsjintz, EU (BfArM), Germany [Not in St. Louis]
- Ulla Wandel Liminga, EU, Sweden [St. Louis only]
- Mikael Andersson, EU (MPA), Sweden
- Hermann Schweinfürth, EFPIA (Bayer Schering), Germany
- Marco Brughera, EFPIA (Nerviano), Italy [Not in St. Louis]
- Hiroyoshi Onodera, MHLW (PMDA), Japan
- Osamu Fueki, MHLW (PMDA), Japan
- Dai Nakao, MHLW (Tokyo Met. Inst. Pub. Health), Japan
- Shuichi Kato, JPMA (Bristol-Myers), Japan
- Chihiro Nishimura, JPMA (Nippon Kayaku), Japan
- Atsushi Sanbuissho, JPMA (Daichi Sankyo), Japan [Portland only]
- Takahiro Nakazawa, JPMA (Eli Lilly), Japan [Portland only]
- Tatiana Lejen, Health Canada, Canada [St. Louis only]
- Helen Mao, Health Canada, Canada [Not in St. Louis]
- James D. Green, BIO (Biogen), USA [Not in St. Louis]
- Beat P. Schmid, EFPIA, Switzerland

## ICH S9の経緯1

(本研究開始前：～2006)

・2006年6月横浜会議：PhRMAは、非臨床プレーストリーミングにおいて、抗悪性腫瘍薬ガイドラインの国際調和を図ることを提案した。

・2006年10月シカゴ会議：PhRMAは、concept paperを作成し、SCIに提出した。SCIは、修正を指示した。



## ICH S9の経緯2

(本研究第1年度：2007)

- ・2007年5月ブリュッセル会議：SCIは、concept paper およびbusiness planを承認し、S9を正式にトピック化した。
- ・2007年10月横浜会議：S9EWGは、現状に関する相互認識を行い、ICHガイドライン素案の作成を開始した。

## ICH S9の経緯3

(本研究第2年度：2008)

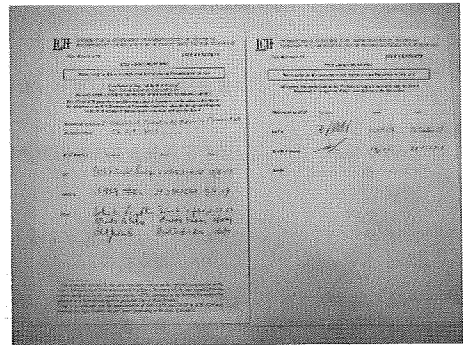
- ・2008年6月ポートランド会議：S9EWGは、横浜会議後の電話・メール会議を経て、ICH S9ガイドライン(GL)素案を作成した。
- ・2008年11月ブラッセル会議：S9EWGは、各極内部議論を基に、ポートランド会議後の電話・メール会議を経て、ICH S9 GL Step 2文書を完成し、各極topic leaderが合意文書に署名し、SCIによる承認を得た。
- ・2008年12月～2009年4月：日米EU規制当局は、ICH S9 GL Step 2文書に対するパブリックコメント(PubCom)を募集した。

## ICH S9の経緯4

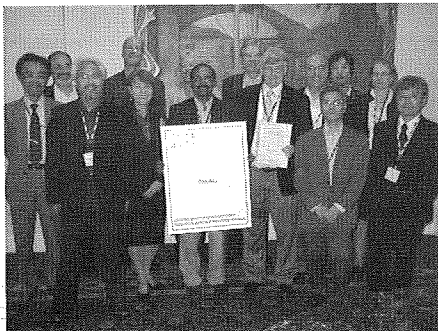
(本研究第3年度，本年度：2009)

- ・2009年6月横浜会議：S9 EWGは、ポートランド会議後の電話・メール会議を経て、PubCom対応およびM3/S6 EWGとの折り合わせに基づいて非公式のStep 3文書を作成した。
- ・2009年7月～2009年9月：S9 EWGは、各極関係機関・団体において、Step 3文書による最終調整を行った。
- ・2009年10月セントルイス会議：S9EWGは、上記調整と、横浜会議後の電話・メール会議を経て、ICH S9 GL Step 4文書を完成し、各極topic leaderが合意文書に署名し、SCIによる承認を得た。

## ICH S9 GL Step 4合意文書



## ICH S9 GL Step 4合意後のEWG



## ICH S9 GL Step 4文書

NON-CONFIDENTIAL EVALUATION FOR ADVANCED THERAPEUTIC TECHNOLOGIES

NON-CONFIDENTIAL EVALUATION FOR ADVANCED THERAPEUTIC TECHNOLOGIES

ICH S9

Document History

Version	Reason	Date
1.0	Initial version	2008.06.01
1.1	Updated to reflect the outcome of the public comment period	2008.11.01
1.2	Final version	2009.10.01

Table of Contents

1. Introduction	1
2. Objectives of the Evaluation	2
3. Scope	3
4. Definitions	4
5. Roles and Responsibilities	5
6. Process	6
7. Confidentiality	7
8. Appendices	8
9. Glossary	9
10. Abbreviations	10
11. References	11
12. Annexes	12
13. Index	13
14. Bibliography	14
15. Appendix A: List of Abbreviations	15
16. Appendix B: List of Acronyms	16
17. Appendix C: List of Definitions	17
18. Appendix D: List of Roles and Responsibilities	18
19. Appendix E: List of Processes	19
20. Appendix F: List of Confidentiality Requirements	20
21. Appendix G: List of Appendices	21
22. Appendix H: List of References	22
23. Appendix I: List of Annexes	23
24. Appendix J: List of Index	24
25. Appendix K: List of Bibliography	25

# ICH S9 GL Step 4文書の要点

- ・ 限定された患者を対象とする抗悪性腫瘍薬に特化したガイドライン
- ・ フレキシビリティ概念の適用

## 1. 緒言

- 1.1 ガイドラインの目的
  - ・ 抗悪性腫瘍薬の開発促進・加速
  - ・ 患者を不必要な有害作用から守る
  - ・ 動物福祉（3R）の遵守及びその他の資源の不必要な使用の回避
- 1.2 背景
  - ・ 悪性腫瘍は生命を脅かす疾患で死亡率が高く、既存の治療法の有効性が限定的であることから、より有効な新薬をより早く患者に供給することが望まれている
  - ・ 抗悪性腫瘍薬開発の特殊性
    - ・ 進行性で致死的な悪性腫瘍患者が臨床試験に参加することが多い
    - ・ 臨床用量と毒性量が近似又は同じことが多い
  - ・ 抗悪性腫瘍薬の非臨床試験のデザインに必要な試験の種類・実施時期・柔軟性が一般医薬品とは異なる場合が多い

## 1. 緒言（続き）

- 1.3 適用範囲
  - ・ 重篤かつ致死的な悪性腫瘍を有する患者（進行がん患者）の治療を目的として開発される低分子及びバイオ医薬品
  - ・ 適用外
    - ・ 健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験（M3 GLに従う）
    - ・ 悪性腫瘍の予防及び化学療法に伴う症状又は副作用の治療を目的とした医薬品
    - ・ ワクチン
    - ・ 細胞治療又は遺伝子治療
    - ・ 放射性医薬品（本GLの原則の一部は適用可能）
- 1.4 一般原則
  - ・ 非臨床試験で用いられる被験物質の有効成分は、臨床製剤と同等
  - ・ 医薬品開発に必要な非臨床安全性試験は、GLPIに準拠して実施

## 2. 非臨床評価のために必要な試験

- 2.1 薬効薬理
  - ・ 作用機序、スケジュール依存性及び抗腫瘍作用に関する特性を明らかにするための試験をPh I試験実施前に実施
  - ・ 臨床評価で予定されているものと同一の腫瘍タイプを用いた試験の実施は必要ない
- 2.2 安全性薬理
  - ・ 生命維持に重要な器官（心血管系、呼吸系、中枢神経系）に関する評価は臨床試験開始前に入手
  - ・ 上記パラメータの評価は一般毒性試験に含めることが可能
  - ・ 投与後の詳細な臨床観察及び非げっ歯類での適切な心電図の評価が行われれば十分
  - ・ 臨床試験実施のために、単独（stand-alone）の安全性薬理試験は不要
- 2.3 薬物動態
  - ・ Ph I試験での用量設定、投与スケジュール及び増量を容易にするために、動物における薬物動態パラメータ（C<sub>max</sub>、AUC、t<sub>1/2</sub>）を評価
  - ・ 動物における吸収、分布、代謝、排泄に関する更なる情報は臨床開発と並行して入手

## 2. 非臨床評価のために必要な試験（続き）

- 2.4 一般毒性
  - ・ 無毒性量（NOEL）又は無作用量（NOEL）を求めることは必須ではない
  - ・ 重篤な有害作用が可逆的か非可逆的かを検討するために回復性について評価
    - ・ 臨床暴露量と同程度の暴露量で重篤な毒性がみられ、科学的評価によっても回復性が予測困難な場合、回復性試験を実施
    - ・ 完全な回復性の観察は必須ではない
  - ・ 低分子医薬品ではげっ歯類及び非げっ歯類で試験を実施
  - ・ 分裂速度の速い細胞を標的とする遺伝毒性陽性の医薬品ではげっ歯類1種類の反復投与毒性も可
  - ・ バイオ医薬品の反復投与毒性試験に用いる動物種及び動物数についてはS6 GLを参照

## 2. 非臨床評価のために必要な試験（続き）

- 2.5 生殖発生毒性
  - ・ 胚・胎児発生に関する試験は製造販売承認申請時に必要であるが、臨床試験を実施するためには必須でない
  - ・ 分裂速度の速い細胞を標的とする遺伝毒性陽性又は発生毒性を誘発することが明らかな系統に属する抗悪性腫瘍薬では、胚・胎児発生に関する試験は製造販売承認申請にも必須ではない
  - ・ 低分子医薬品の胚・胎児発生に関する試験は通常2種類の動物で実施するが、胚・胎児致死作用あるいは催奇形性陽性の抗悪性腫瘍薬では、第2の動物種での試験は必要ない
  - ・ バイオ医薬品の胚・胎児発生に関する試験は、薬理学的に適切な動物種1種での実施で可
  - ・ 投与期間には器官形成期又はS6 GLに記載されている試験デザインで十分
  - ・ 科学的に妥当であれば、代替アプローチ（文献による評価、胎盤通過性の評価、薬剤の直接/間接作用、他の要因）も考慮
  - ・ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は、製造販売承認申請には不要
  - ・ 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験は、製造販売承認申請には不要

## 2. 非臨床評価のために必要な試験（続き）

### 2.6 遺伝毒性

- ・ 遺伝毒性試験は、臨床試験を実施するために必要ないが、製造販売承認申請には必要（S2 GL参照）
- ・ バイオ医薬品の遺伝毒性試験については、S6 GLの原則に準拠
- ・ *In vitro*試験で陽性の医薬品では、*in vivo*試験は不要

### 2.7 がん原性

- ・ がん原性試験は、製造販売承認申請には不要（S1A GL参照）

## 2. 非臨床評価のために必要な試験（続き）

### 2.8 免疫毒性

- ・ 製造販売承認申請のための免疫毒性については、一般毒性試験で十分評価されている
- ・ 免疫調節剤では、フローサイトメトリーによるイムノフェノタイピング等の他の評価を行うことが望ましい

### 2.9 光安全性

- ・ 薬剤の光化学的特性及びその薬剤が属する系統の他の薬剤の情報に基づき、光毒性に関する初期評価を Ph I前に実施
- ・ 上記評価で光毒性が懸念される場合、外来での臨床試験では光暴露に対する適切な防御措置を講ずる
- ・ 非臨床試験成績又は臨床使用経験から光安全性について適切に評価されていないと考えられる場合、M3 GLの原則に従い製造販売承認申請までに光安全性の評価を実施

## 3. 臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ

### 3.1 ヒトに初めて投与する際の初回投与量

- ・ 初回投与量は薬理学的活性を示しかつ十分な安全な用量
- ・ 初回投与量は、利用可能なすべての非臨床データ（薬物動態、薬力学、毒性等）に基づき科学的に設定
- ・ 免疫系にアゴニスト作用を有するバイオ医薬品では、初回投与量の選択に推定最小薬効用量（MABEL）を用いることを考慮

### 3.2 臨床試験での投与量漸増と最高投与量

- ・ 進行がん患者での臨床試験における増量及び最高投与量は非臨床試験の最高用量では制限されない
- ・ 非臨床試験で重篤な毒性のために用量/暴露量反応曲線の勾配が急峻な場合あるいは毒性マーカーが利用できない場合、臨床試験では通常の増量幅より小さな増量幅とすることを考慮

## 3. 臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ（続き）

### 3.3 初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール

- ・ Ph I試験で患者の反応次第で治療を継続する場合、新たな毒性試験は不要
- ・ 実際の臨床投与スケジュールは毒性試験の投与スケジュールに準拠しているとは限らないが、臨床投与量とスケジュール及び毒性の特定のために毒性試験から十分な情報が得られるべき
- ・ 試験動物での半減期とヒトの予想半減期を考慮
- ・ 暴露量の評価、毒性プロファイル、受容体の飽和、等を考慮
- ・ 入手可能な毒性情報が臨床試験の投与スケジュールの変化を支持していない場合、1種の動物種での毒性試験を追加

## 3. 臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ（続き）

### 3.3 初回臨床試験のために必要な毒性試験の投与期間とスケジュール（続き）

- ・ 臨床試験投与スケジュールを設定するための非臨床試験の投与スケジュールの例

臨床試験の投与スケジュール	非臨床試験の投与スケジュール
3-4週間に1回投与	単回投与
3週ごとに5日間連日投与	5日間連日投与
1週おきに5-7日間連日投与	1週おきに5-7日連日、2サイクル投与
週1回3週間投与、1週休薬	週1回、3週間投与
週2回又は3回投与	週2回又は3回、4週間投与
連日投与	4週間連日投与
週1回、毎週投与	週1回、4-5回投与

## 3. 臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ（続き）

### 3.4 臨床開発の継続と製造販売承認申請のために必要な毒性試験の投与期間

- ・ Ph II及びfirst line又はsecond line治療のための臨床試験へ移行するためには、Ph Iのために必要な非臨床試験成績及びPh I試験成績で十分
- ・ 臨床開発の継続のために、予想される臨床投与スケジュールによる3ヶ月間反復投与毒性試験をPh III開始までに実施
- ・ 製造販売承認申請のためにも、3ヶ月間反復投与毒性試験で十分

### 3. 臨床試験デザインと製造販売承認申請のために必要な非臨床データ（続き）

#### 3.5 薬剤の併用

- ・ 併用投与の根拠となるデータを臨床試験開始前に必要
- ・ 併用投与毒性試験は不要
- ・ 薬剤のうち少なくとも1剤が開発初期の薬剤（ヒトの安全性プロファイルが明らかでない）である場合、併用投与の根拠となる薬理試験成績を必要
  - ・ 致死性、臨床徴候、体重等の限定的な安全性指標で毒性の増強がなく薬理作用の増強があることを示す

#### 3.6 小児で臨床試験を実施するために必要な非臨床試験

- ・ 小児で臨床試験を実施するために、幼若動物の毒性試験は不要
- ・ 臨床試験を予定している年齢の小児での安全性評価には、成人の安全性データ及び動物の安全性試験データでは不十分考えられる場合のみ、幼若動物試験の実施を考慮

### 4. 他の考慮すべき事項

#### 4.1 コンジュゲート製剤

- ・ コンジュゲート製剤自体の安全性評価が重要で、リンカー等のコンジュゲート製剤の成分は限定的な安全性評価で可

#### 4.2 リボソーム製剤

- ・ 封入されていない薬剤単体の特徴が十分明らかな場合、リボソーム製剤としての毒性試験は一部省略可
- ・ 必要な場合、リボソーム製剤そのものの安全性評価を実施

#### 4.3 代謝物の評価

- ・ 非臨床試験でヒトの代謝物の安全性が確認されていない場合にも、別個の安全性評価は不要

#### 4.4 不純物の評価

- ・ Q3A/Q3B GLの閾値を超えることも許容
  - ・ 製造販売承認申請までに判断
  - ・ 対象疾患と患者集団、未変化体の特性、投与期間及び製造工程で不純物を減少させることを考慮

## まとめ

- ・ ICH S9 GLは、現在、各極でStep 5対応が実施中である。本研究分班では、これに資するため、Step 4文書の和訳と、PubCom対応国内版を作成し、PMDAを通じて、厚生労働省に提出した。
- ・ ICH S9 GLについては、2010年6月の第37回トキシコロジー学会学術年会においてワークショップを開催するほか、解説書・Q&Aなどの作成によるフォローアップを行う予定である。
- ・ 本研究分班は、ICH S9 EWGの活動をサポートすると共に、付随する必要な調査研究を独自に行うことにより、当初の目的を達成できたものと判断する。