

(別添 1)

Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De Jonghe S, Storer RD, Reddy MV, Kraynak A, Trela B, Bienvenu J, Bjurström S, Bosmans V, Brewster D, Colman K, Dominick M, Evans J, Hailey JR, Kinter L, Liu M, Mahrt C, Marien D, Myer J, Perry R, Potenta D, Roth A, Sherratt P, Singer T, Slim R, Soper K, Fransson-Steen R, Stoltz J, Turner O, Turnquist S, van Heerden M, Woicke J, DeGeorge JJ. (2011) An Analysis of Pharmaceutical Experience with Decades of Rat Carcinogenicity Testing: Support for a Proposal to Modify Current Regulatory Guidelines. *Toxicologic Pathology* 39, 716-744.

Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ, Olejniczak K, Hilgenfeld M, Schmidt V, Bass R. (1997) The utility of Two Rodent species in Carcinogenic Risk Assessment of Pharmaceuticals in Europe. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 25, 6-17.

(別添 1)

付録 1. がん原性評価文書で検討する証拠の重み付 (WOE) の要素

2年間ラットがん原性試験の結果および実施意義の予測、及びヒトの発がんリスクの全般的かつ統合的評価を行う上で、以下に示す各要素について検討するものとする。両方の目的に適した要素もあれば、いずれか一方により適切な要素もあると考える。企業はこの付録を CAD 作成指針として利用することができる。

- 予定される医薬品の主薬効薬理、副次的薬理、並びにラット及びヒトにおける医薬品の薬理標的分布に関する知見

標的および経路に関連した機序／薬理学的特性並びに判明している副次的薬理特性は、がん原性試験の結果の予測に寄与し、潜在的なヒト発がん物質の予測性を向上させうる。CAD には、特にがん原性リスクを扱った包括的な文献レビューを含め、これらの特性すべてに関する企業の認識に基づく徹底的かつ決定的な評価の記載が望まれる。このような情報の例としては、以下のものがあげられる。

- 当該医薬品クラスの他の化合物での既知の情報
 - 当該の薬効標的又は経路におけるヒト遺伝的多型の情報
 - 治験データ
 - 遺伝子組換えげっ歯類モデル
 - 疾患動物モデル
 - 意図しない薬理作用
 - ホルモンの攪乱作用
 - 標的組織のゲノムバイオマーカーのデータ
- 遺伝毒性試験の結果

ICH S2(R1)の基準を使用して、WOE を考慮して遺伝毒性データを評価する。

(別添1)

- ラット反復投与毒性試験の病理組織学的評価

腫瘍発生の病理組織学的リスク因子をラット6ヵ月慢性毒性試験で評価するものとする。ラットの短期反復投与毒性試験でのみ得られる所見は、一般的には2年間ラットがん原性試験の結果予測にとっての意義が低いと考えられるが、発がんとの関連性について記載するものとする。特に注目すべき病理組織学的所見としては、細胞肥大、びまん性／限局性の細胞過形成、持続性組織損傷／慢性炎症、前がん病変、及び腫瘍があげられる。この様な所見についてヒトとの関連性を論じることが重要である。例えば、肝腫瘍はラットにおいて比較的高頻度に認められ、場合によってはライディッチ細胞及び甲状腺濾胞細胞の腫瘍が同時に認められる。肝重量の増加を伴う肝細胞肥大はしばしば肝薬物代謝酵素誘導の結果として生じ、その場合は、ヒトにはほとんど外挿されないげっ歯類に特異的な腫瘍発生の機序に基づく変化であると理解されている (McClain, 1989; Cook *et al.*, 1999)。CADでは、ヒトでのリスクを評価する際に、この様な機序の根拠となるデータを精査するものとする。

- ラット6ヵ月慢性毒性試験における安全域

発がんリスク因子のないラット6ヵ月慢性毒性試験において、慢性毒性試験における曝露量と臨床用量における曝露量との間に高い安全域がある場合は、がん原性試験免除を支持する補足的要素となる。さらに、発がんリスク因子がヒトで予想される曝露に比べて十分に高い曝露でしか生じない場合も、がん原性試験免除を考慮する補足的要素となろう。忍容性、薬理作用又は吸収の限界によりラット6ヵ月慢性毒性試験で高い安全域が得られない場合も、ラットがん原性試験免除の可能性が排除されることはない。

- 代謝プロファイル

(別添1)

ICH S1C(R2)に従い、低分子医薬品の発がん可能性を評価する場合には、ラットとヒトとの代謝プロファイルの比較も考慮する必要がある。したがってCADでは、ラットにおける代謝プロファイルの妥当性およびヒト代謝物への曝露も考察する。

- **ホルモンの攪乱の証拠**

ホルモンの攪乱作用の証拠は反復投与試験及び生殖発生毒性試験の両方の試験から検討するものとする。このような証拠は、内分泌器官の器官重量、肉眼的及び／又は顕微鏡的变化、又は生殖発生毒性試験のパラメータから得られる。血清ホルモンレベルは所見を検討するのに有用であるが、必ずしも必須ではない。

- **免疫抑制**

免疫抑制はヒトにおける腫瘍発生の要因になり得る。免疫系への作用が腫瘍監視機構に影響することや、腫瘍ウイルスの再燃により二次的な腫瘍発生につながるものが考えられる。免疫系への影響の可能性についてICH S8ガイドラインに従って評価し、CADの要素として記載するものとする。

- **特別な試験および評価項目**

特殊染色、新規バイオマーカー、新技術、及び代替試験系から得られたデータについては、それらががん原性評価に十分に寄与すると考えられる場合には、動物及び／又はヒトの発がんの経路および機序を説明又は予測するために有用であるとの科学的根拠とともに提出することができる。

- **非げっ歯類長期試験の結果**

非げっ歯類毒性試験における発がんリスク因子の評価は、ラット慢性毒性試験の結果に関係なくヒトのリスク評価のために考慮すべきである。

(別添1)

- トランスジェニックマウス試験

トランスジェニックマウスを用いるがん原性試験（通常は rasH2 又は p53^{+/-}マウス）は、WOEの論拠としては必須ではない。しかし、必要に応じて実施された場合には、トランスジェニックマウスがん原性試験が WOEに寄与する可能性がある。

(別添 1)

付録 2. がん原性評価文書 (CAD) 提出用の書式

- Check one: 1) ___ Sponsor DOES wish to receive DRA feedback.
2) ___ Sponsor DOES NOT wish to receive DRA feedback.

<i>Directions to Sponsor: Complete the left-side column for prediction of rat tumor outcome, value to overall carcinogenicity assessment and human risk implications, and categorical assignment/waiver request. The reviewing DRA will complete the 'DRA Concurrence' cell after review of the CAD, and will complete the right-side column after review of the 2yr rat carcinogenicity study report.</i>		
Tumor Outcome from 2yr Rat Carcinogenicity Study		
Prediction by Sponsor (positive/negative; and target organs) (consider "uncertain prediction" only for Category 2)	Actual Outcome According to Sponsor (positive/negative; and target organs)	
	Actual Outcome According to DRA (positive/negative; and target organs)	
Value to carcinogenicity assessment and human risk implications		
Projected Value	Actual Value	
Categorical Assignment and Waiver Request		
Predicted Category by Sponsor	DRA Concurrence (Y/N) Predicted Category	Actual Category
Waiver requested (Y/N)	Waiver supported (Y/N)	Waiver supported (Y/N)

・注

DRA : 規制当局、Waiver request : (2年間ラットがん原性試験の) 免除申請

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

－抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究－

研究分担者：中江 大（東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 部長）

研究要旨

本研究は、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（S9ガイドライン）の運用に関して、現状を検証して問題点を抽出し、日米EU医薬品規制調和国际会議（ICH）におけるS9ガイドラインに関する質疑応答集（S9 Q&As）策定に貢献することを目的に行っている。ICHにおいては、S9 Q&Asが正式にトピック化され、実行作業部会が設置され、作業を開始しつつある。本研究グループは、研究組織を構築し、ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパーを分析すると共に、S9 Q&As策定に対する国内の状況について調査を行った。今後は、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一して、ICHにおける国際的に標準化されたS9 Q&Asの策定作業を支援すべく、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、ガイドラインに関する質疑応答集、国際標準化

A. 研究目的

本研究の目的は、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（S9ガイドライン）の運用に関して、現状を検証して問題点を抽出し、日米EU医薬品規制調和国际会議（ICH）におけるS9ガイドラインに関する質疑応答集（S9 Q&As）策定に貢献することである。なお、ICHにおけるS9 Q&As策定の目的は、S9ガイドラインで解釈が分かれる点に関して、Q&Asにより詳細で具体的な説明を加えることで当該解釈を統一させることにより、抗悪性腫瘍薬の一層の効率的開発を推進する一方、不必要な動物実験の削減による3Rを促進することである。

B. 研究方法

本研究においては、下記の研究協力者により、研究グループを構築した。なお、下線を付した者は、ICH S9 Q&As実行作業部会（IWG）メンバーである。

● 笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA））

- 直田みさき（PMDA）
- 小野寺博志（PMDA）
- 西村千尋（日本化薬製薬株式会社、日本製薬工業協会（JPMA））
- 渡部一人（中外製薬株式会社、JPMA）
- 池田孝則（MSD株式会社、JPMA）
- 中村和市（塩野義製薬株式会社、JPMA）[2014年・7月まで]

S9ガイドラインは、2009年10月にICHにおいてstep 4に、2010年6月までに日米EU3極においてstep 5に、それぞれ到達した。米国研究製薬工業協会（PhRMA）は、2013年11月のICH大阪会議におけるSafety Brainstorming Groupの対面会合において、S9ガイドラインについて、規制当局と産業界との解釈が分かれる点があり、必ずしも効率的開発や動物実験の3R促進につながっていない懸念があると主張し、S9 Q&As策定を提案した。ICHは、その後の議論を経て、2014年10月の運営委員会電話会議において、SQ Q&Asのトピック化を承認し、米国食品医薬品局

(FDA) のJohn K. Leighton博士をRapporteurとするIWG設置を決定した。なお、Leighton博士は、ICH S9 専門家作業部会 (EWG) のstep 3以後のRapporteurを務めた人物である。

本研究グループは、ICH S9 Q&As IWGに対して、日本側メンバーの意思を統一して議論に反映することにより作業を支援すべく、主として電子メールによる情報共有と意見交換を頻繁に行うと共に、2014年8月22日に分班会議（開催通知・議事録を資料1として添付）を開催した。具体的な研究方法は、以下の2点である。

- ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパー（資料2として添付）を解析して、その内容を把握・共有すると共に、問題点を抽出して今後の対応方針を検討した。
- 国内におけるS9ガイドラインに関する現状と、S9 Q&Asに盛り込むべき項目に対する要望等を認識すべく、PMDAおよびJPMAそれぞれの組織を通じた調査を行った。

C. 研究結果

既述内容と重複するが、ICHにおいては、2014年10月にS9 Q&Asが正式にトピック化され、IWGが設置された。S9 Q&As IWGとしては、2015年1月に最初の電話会議を開催し、作業を開始する。本研究グループは、ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパーを解析した。当該文書においてQ&As項目として例示されているものは、以下の通りであり、その他として「IWGメンバー及びオブザーバーよりその他の事項が追加提案される場合は、その都度採用の有無をIWGで決定する」と記載されている。

● 適用範囲に関連した項目

- ▶ 適用患者である「重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者」の解釈について
 - ◇ 治療法がない又は限られる場合に使用されるが、必ずしも致死的でないがんの治療薬は適用範囲に入るのか？
 - ◇ 致死的ながんの罹患でも生存期間がかなり延長する場合はどうか？
 - ◇ また、これらのがんの治療薬を適用とする場

合、6／9ヶ月間反復投与毒性試験やがん原性試験は必要か？

● 試験項目に関連した項目

- ▶ 安全性試験における回復性の評価に関して
 - ◇ 回復群はphase I 開始のための試験と長期投与試験の両者に必要か？
 - ◇ 回復群は適切な1種の動物で確認すればよいか？
- ▶ 安全性試験の動物種選択に関して
 - ◇ 「殺細胞型抗がん剤では、毒性試験は1種のげっ歯類での実施で十分な場合がある」と記載されているが、どのような場合に該当するのか？
- ▶ コンジュゲート製剤に関して
 - ◇ 「コンジュゲート製剤を用いた安全性評価が最も重要であり、各構成成分に関しては限定的な評価で良い」と記載されているが、限定的な評価とはどのようなものか？
- ▶ 不純物に関して
 - ◇ 「変異原性不純物の基準値はM7ガイドラインに記載された値よりも高い設定もあり得る」と記載されているが、基準値はどのような根拠に基づいて設定するのか？
- ▶ 薬物動態等の評価に関して
 - ◇ ADME、薬物相互作用及び薬効薬理の*in vitro*スクリーニングに関して、最低限の記載しかされていないが、より具体的な説明が必要ではないか？

一方、IWG活動の進め方については、基本的にメール交換と電話会議で進めるものとし、合意困難な事項に関して、必要に応じて対面会議を招集としている。さらに、Q&As文書については、項目を「容易に合意できるもの」と「合意に時間を要するもの」に分け、それぞれ別の文書として発出としている。また、これを受けたタイムテーブルとしては、以下の通り記載している。

- 2015年第1四半期：第1回電話会議を開いて、IWGの活動ルールを決定し、追加すべきQ&As項目を協議する。
- 2015年第2四半期：Q&Asの「容易に合意できる

もの」に関して、パブリックコメント募集を経ずに、step 4に到達する。

- 2016年第2四半期：Q&Asの「合意に時間を要するもの」に関して協議し、要時に対面会議を開催する。
- 2016年第4四半期：Q&Asの「合意に時間を要するもの」に関して、パブリックコメント募集を経て、step 4に到達する。

本研究グループは、国内におけるS9ガイドラインに関する現状と、S9 Q&Asに盛り込むべき項目に対する要望等を認識すべく、PMDAおよびJPMAそれぞれの組織を通じた調査を行い、作業自体を年度内に終了した。

D. 考察

本研究グループは、ICH S9 Q&Asのコンセプトペーパーの内容について解析した結果、以下の問題点があるものと考察した。

- Q&As項目については、例示されているものの妥当性や、追加すべき項目に関して、さらなる検討とIWGにおける協議が必要である。
- Q&As項目を「容易に合意できるもの」と「合意に時間を要するもの」に分け、それぞれ別の文書として発出することの妥当性に関して、さらなる検討とIWGにおける協議が必要である。
- 前2項の検討・協議に一定の時間が必要なため、提出されたタイムテーブルについても、さらなる検討とIWGにおける協議が必要である。

これらの問題点については、今後のIWGでの協議において、日本側の意見として提示する予定である。

本研究グループが、国内におけるS9ガイドラインに関する現状と、S9 Q&Asに盛り込むべき項目に対する要望等を認識すべく、PMDAおよびJPMAそれぞれの組織を通じた調査については、来年度に、結果の解析と考察を行う予定である。

E. 結論

ICHでは、S9 Q&As策定に関わる作業が、正に開始されつつある。本研究グループとしては、日本として規制当局と製薬業界の意志を統一して、ICHにおける国際的に標準化されたS9 Q&Asの策定作業を支援すべく、研究を進めていく予定である。本研究の意義は、新規抗がん剤の承認作業が、より安全で、スムーズかつ迅速に行えるようになることである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 書籍

なし

2) 雑誌

○中江 大. 安全性に関するトピックの動向 ICH S10 光安全性の評価. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 45, 597-603, 2014.

2. 学会発表

○中江 大. ICHの最近の動向. 第21回岐山毒性病理研究会, 2014.

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

資料1：分班会議開催通知・議事録

資料2：ICH S9 Q&Asコンセプトペーパー

差出人: Dai Nakae <XXXXXX@YYYYY>

件名: [日程確定] 厚労科研・西川 ICH 支援班・抗がん剤分班 2014 年度第 1 回分班会議
について

日時: 2014 年 7 月 11 日 17:52:31 JST

宛先: 笛木 修 <XXXXXX@YYYYY>, みさき 直田 <XXXXXX@YYYYY>, 小野寺 博志<XX
XXX@YYYYY>, 西村 千尋 <XXXXXX@YYYYY>, 渡部一人様 (中外) <XXXXXX@YYYYY
>, takanori ikeda <XXXXXX@YYYYY>, "kazuichi nakamura <XXXXXX@YYYYY>

厚労科研・西川 ICH 支援班・抗がん剤分班 研究協力者各位

標記については、日程調整に御協力いただき、ありがとうございました。日程調整の結果、
標記会議は、2014 年 8 月 22 日 (金) に開催することにいたします。

記

会議名: 厚労科研・西川 ICH 支援班・抗がん剤分班 2014 年度第 1 回分班会議

日時: 2014 年 8 月 22 日 (金) 14 時開始・17 時～17 時 30 分終了 (予定)

場所: 東京都健康安全研究センター (169-0073 新宿区百人町 3-24-1) <<http://www.tokyo-eiken.go.jp/koutsu/>>, 本館 6 階, 会議室 6D

議題: ICH においては S9Q&A の正式トピック化を見込み、状況に即応できる国内状況を作
っておくことを目的とした活動方針の決定

以上

中江 大

東京都 専門参事

東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 部長

電子メール, <XXXXXX@YYYYY>

平成 26 年 9 月 5 日

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金研究
医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究
「抗がん剤の非臨床安全性評価に関する研究」
第 1 回分班会議 議事録

日時・場所

平成 26 年 8 月 22 日（金）14:00～16:00

東京都健康安全研究センター 本館 6 階会議室 6D

出席者

研究分担者：中江大（東京都健康安全研究センター）

研究協力者：JPMA；池田孝則（MSD），中村和市（塩野義製薬），西村千尋（日本化薬），
渡部一人（中外製薬）

PMDA；小野寺博志，直田みさき，笛木修

議事内容

1. 議題

ICH において S9Q&A の正式トピック化を見込み、状況に即応できる国内体制を作っておくことを目的とした活動方針の決定

2. S9Q&A のトピック化に関する進捗状況

2.1 コンセプトペーパー案

- 現時点でのコンセプトペーパー案では、FDA 及び EU の懸念点が明確でない。S9 ガイドラインで必要とされていない毒性試験が、実際は実施されている事例もあることから、非臨床試験に係わる経費や動物数削減がなされていない事が問題となっている可能性がある。
- FDA はベンチャー企業などからの問い合わせに対応するために、S9 作成時に提案してきた詳細な内容についての Q&A を提示してくれる可能性がある。
- 現在提示されているコンセプトペーパー案（2014.2.7 付）に対して JPMA や EFPIA がコメントを出したので、それに対応したリバイズ版がある可能性がある。作成者である FDA の John Leighton に確認する事。⇒最新版（2014.4.30 付）を入手（2014.8.29）。

2.2 今後の見通し

- SC 及びコーディネーター間でのコンセンサスとして、S9 Q&A のトピック化は決定している。

- 本年 9 月 9 日の SC テレカンにおいて、JPMA 及び MHLW から S9Q&A の今後の見通しを提示してもらえよう SC に言及される予定である。
- 本年 11 月の次回 ICH リスボン会合では、S9Q&A の対面会合は開催されない予定である。
- 日本としては、コンセプト及び適応範囲等について対面会合にて基本的な骨子の合意を得たい。対面会合後、個々の事項についてテレカン又はメールベースで検討することについては賛成する。
- ラポーターである John Leighton は S9 Q&A 作成をどれ程のタイムテーブルで考えているのか確認する必要がある。⇒作成開始から最低でも 1.5 年を考えているとの事 (2014.8.29)。

3. 国内活動方針

S9 ガイドラインが適応され 4 年が経過した。JPMA 側（申請者）及び PMDA 側（規制）において、それぞれ S9 運用上の問題点及び Q&A で議論すべき内容について年内を目途に検討し、次回班会議までに意見をまとめ、今年度の本班の成果とする。

S9 運用上の問題点及び Q&A にて議論すべき内容について、以下の意見が挙げられた。

- S9 の適用範囲における「重篤かつ致死性の悪性腫瘍」及び「進行がん」の定義が不明確である。
- JPMA 側としては、S9 適応疾患から M3 の適応疾患へ適応拡大された場合の毒性試験の実施時期とその要否について分かりにくいと考えている。PMDA 側では、適応拡大に際しての毒性試験の要否はヒトでの安全性に関してのデータの蓄積、疾患の重篤性、申請国・地域における治療環境（既存の治療薬の有無）等を踏まえ、検討すべきと考えている。
- 第 I 相臨床試験の開始にあたっての毒性試験のパッケージについては登録される患者背景から大きな議論となることは少ないと考えられる。製造販売承認申請のパッケージは適応がん患者や薬剤の種類によりケースバイケースで考えなければならない事項が多い。ケースバイケースで要否を決定させなければいけない場合、申請者側は開発遅延のリスクを回避するためにその試験を実施する傾向にある。3R の観点から、これらの点についての Q が多くなる可能性がある。
- 変異原性不純物の評価に関して、S9 と M7 の関係が明確にわかるようにしたい。

4. 次回分班会議の予定について

平成 26 年度第 2 回分班会議は、平成 27 年 1 月以降に開催予定である。

以上

Final Concept Paper
S9: Q&As on Nonclinical Evaluation for anticancer pharmaceuticals
dated 22 October 2014

Endorsed by the ICH Steering Committee on 23 October 2014

Type of Harmonisation Action Proposed

Maintenance of ICH S9 by Q&As.

Statement of the Perceived Problem

The ICH S9 Guideline reached *Step 4* in November 2009 and the guideline is a significant advance in promoting anticancer drug development; however, it is vague in some places and open to broad and divergent interpretation by both regulatory authorities and industry. For example, the scope of the guideline indicates that the document is intended to cover treatment of patients with serious and life threatening malignancies. This has been interpreted various ways by ICH Members and Observers. Other areas that could be clarified center around interpretation and implementation of provisions of the guideline. These topics are discussed in detail below with specific reference to the relevant section of the guideline. To promote consistent interpretation and implementation of the guideline by ICH member regions and Observers and, of additional benefit, to continue progress in the 3Rs of reduction, refinement, and replacement, harmonised clarification is needed which may be readily addressed by Q&As and case examples.

Preliminary Identification of Topics to be Resolved

Topics Related to the Scope

1. The Scope of ICH S9 states that the guideline applies to cancer in patients with severe and life-threatening malignancies. This has been interpreted in varying ways by ICH Members and Observers. Programs for pharmaceuticals for treatment of a cancer that has no or poor therapeutic options, and is invariably fatal, yet patients may have an extended survival period, have been interpreted as either in or out of Scope. For example, some sponsors conduct studies such as fertility and pre-and postnatal studies, regardless of whether the pharmaceutical would fall within the intended Scope of ICH S9, to avoid potential delays in a development program. Thus, a full battery of nonclinical studies as described by ICH M3, compared to the more abbreviated pathway described by ICH S9, is the preferred development pathway due to varying interpretations of the scope of ICH S9, possibly due to the lack of clarity in the wording of the scope.

2. There is a disconnect between ICH S1A and ICH S9 as to when carcinogenicity studies are needed, and some clarification would be useful. Carcinogenicity studies are not considered necessary, according to ICH S9, for patients with severe or life-threatening malignancies, and refers to ICH S1A regarding the appropriateness of a carcinogenicity assessment. As described by ICH S1A, carcinogenicity studies are generally expected when the duration of the pharmaceutical use is at least 6 months continuous use, or repeated intermittent use. Where the life-expectancy is short (i.e., less than 2 - 3 years) no long-term carcinogenicity studies may be required. In cases where the therapeutic agent for cancer is generally successful and life is significantly prolonged there may be later concerns regarding secondary cancers. When pharmaceuticals are intended for adjuvant therapy in tumor free patients or for prolonged use, carcinogenicity studies are usually needed. The intent of ICH S9 with regard to carcinogenicity testing is not clear. This disconnect between ICH S1A and ICH S9 may be leading to additional carcinogenicity studies that do not add to the safety assessment of a pharmaceutical.
3. Section 3.4 of ICH S9 discusses the duration of toxicology studies to support moving to Phase II and into second or first line therapy in patients with severe and life threatening malignancy. For treatment of these patients, studies of 3 months duration are sufficient to support marketing. The question often arises as to the duration of nonclinical studies needed when the disease is not *immediately* life-threatening, even though it is serious, i.e., patients with no or poor therapeutic options. The S9 Guideline has been interpreted to mean either that nonclinical studies of 6 and 9 months duration are needed, or that the available clinical and nonclinical data may be sufficient to warrant continued clinical investigation to the treatment of patients with cancer without the need for additional nonclinical studies. Some clarity around what constitutes a sufficient nonclinical dataset for this patient population would be useful.

Topics related to the guideline Interpretation and Implementation

1. The S9 Guideline states that an assessment of the potential to recover from toxicity should be provided but provides few other details, and sponsors and regulators have interpreted this language in different ways. What constitutes an adequate assessment is not described, such as whether recovery groups are needed in both first-in-human and the chronic studies, one species or all species, etc., leading to use of recovery groups by default in all pivotal nonclinical studies to avoid delays in development.
2. A toxicology study in only one species may be sufficient for a cytotoxic drug, determined on a case-by-case basis, as described in section 2.4. The foundation of this recommendation was consistency with an EMA guideline in effect at the time ICH S9 was written, in which rodents only were sufficient to initiate a clinical investigation. Elsewhere in the guideline (section 3.4), it states that studies (plural) of 3 months duration are sufficient for marketing. The S9 Guideline is not clear whether or not general toxicology studies in 2 species are recommended for continued clinical development for this class of compounds.

3. Section 4.1 of the guideline states that the safety of the conjugated material is the primary concern, and the safety of the unconjugated material can have a more limited evaluation. There is no discussion of what constitutes a “more limited evaluation”, leaving sponsors and regulators to guess the intent. Some clarity would lead to more consistent interpretation. For Antibody Drug Conjugates (ADC), this uncertainty has led to additional arms in animal studies with the small molecule and the unconjugated antibody, or separate, complete toxicological evaluation of each separate constituent of the ADC. As this class of compounds is of growing importance, clarity about the need for the toxicological evaluation of the various components is essential.
4. For evaluation of impurities, section 4.4 of ICH S9 discusses the attributes of a qualification assessment to justify impurity levels for both non-genotoxic and genotoxic impurities. For genotoxic impurities, S9 states that “justifications described above should be considered to set higher limits” than approaches discussed elsewhere, a vague reference to ICH M7, currently under development. The “justifications described above” include reference to the limits specified in Q3A and Q3B. If the limits specified by ICH Q3A and Q3B are acceptable for genotoxic impurities, as some interpret this section, this should be clearly stated in ICH S9.
5. The guideline provides minimal detail around some aspects of drug development, including ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion), drug-drug interactions, and in vitro pharmacology screens. Some additional detail around these topics would add clarity.

Additional topics for clarification around interpretation of wording and implementation of the guideline as identified by the IWG should be addressed in the Q&A. Identification of specific areas for clarification will also be requested of Observer representatives as Observers did not participate in the initial development of the guideline and thus clarity around specific topics or wording would be helpful.

Type of Implementation Working Group

We recommend setting up an Implementation Working Group (IWG). The IWG will be comprised of two members nominated by EU, EFPIA, FDA, PhRMA, MHLW, JPMA, Health Canada and Swissmedic. One member can also be nominated by WHO Observer, biotech industry as well as RHIs, DRAs/DoH (if requested).

Timetable

Basically, the work should be conducted primarily by email and teleconferences. Questions outlined in the Concept Paper will be submitted to the IWG for discussion and additional questions will be solicited from all members of the IWG. Prior to and during the initial telecom (expected in January 2015), additional questions will be solicited. Early discussions will focus on assessing which questions are easily answered by simple clarification in the wording and which may necessitate more extensive explanations. The former would be posted as *Step 4* and the later would likely necessitate consultation at *Step 2*.

Composition of the IWG determined	4Q 2014
Initial teleconference to determine ground rules and solicit additional questions	1Q 2015
Publication of answers at <i>Step 4</i>	2Q 2015
Address any questions that may need consultation	4Q 2015
Face-to-face meeting (if necessary) to address difficult questions	2Q 2016
Finish work of IWG	4Q 2016

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）

平成26年度分担研究報告書

－バイオ医薬品及び核酸医薬品の安全性評価に向けた新たな課題に関する研究－

研究分担者：平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部）

研究協力者：真木 一茂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

松本 峰男（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

渡部 一人（中外製薬株式会社）

中澤 隆弘（アンジェスMG株式会社）

三分一所 厚司（第一三共株式会社）

中村 和市（塩野義製薬株式会社）

木下 潔（MSD株式会社）

小比賀 聡（大阪大学薬学研究科）

研究要旨

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の産官学の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、及び大阪大学）などから研究協力者の参加を得て、S6（R1）ガイドライン発出後のフォローアップ、並びに、関連事項に関わる新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めるものである。本年度は、昨年度に引き続きタンパク質製剤に限定しない生物製剤に対するS6（R1）ガイドラインの考え方の適用の可否について、国内外の関連分野の研究者を招聘した研究交流などを含む情報収集やケーススタディなどの調査研究を進め、特にオリゴヌクレオチド製剤（核酸医薬品）に着目して、本邦での指針作成に資する情報の収集を進めた。

キーワード：バイオ医薬品、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、S6（R1）

A. 研究目的

本研究は、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」）におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験方法に関するS6ガイドラインのカテゴリーベースでの明確化と拡充の必要性に対応した補遺の策定を支援する為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、国内の産官学の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、以下「PMDA」、日本

製薬工業協会、以下「JPMA」及び大阪大学、以下「阪大」）などから研究協力者の参加を得て、S6（R1）ガイドライン発出後のフォローアップ、並びに、関連事項に関わる新たな問題点の洗い出しとその調査研究を進めるものである。

本年度は、昨年度に引き続きタンパク質製剤に限定しない生物製剤に対するS6（R1）ガイドラインの考え方の適用の可否について、情報収集やケース

タディなどの調査研究を進め、特にオリゴヌクレオチド製剤（核酸医薬品）に関する調査研究を行い、一定の成果を得た。

B. 研究方法

本研究は、研究目的に従い、昨年度までに、S6 (R1) ガイドライン発出後のフォローアップとしては、パブコメ対応やガイドライン解説をとりまとめた他、JPMAの協力の下、「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6 (R1) ガイドラインの妥当性ないしは問題点」として収集したコメントへの対応をとりまとめてきた。一方、関連事項の調査研究にあたっては、これまでのバイオ医薬品に加えて、タンパク質製剤に限定しない生物製剤も対象にすることにした。昨年度はバイオベター、化学合成ペプチド、及び核酸医薬品をとりあげ、調査研究を進めたほか、核酸医薬品開発に関する情報収集を目的としてAsiaTIDES 2014*に出席するために来日した核酸医薬品に関する第一人者(Dr. SP Henry (ISIS Pharmaceuticals)、他)を招聘して、大阪大学・国立医薬品食品衛生研究所・PMDAによる革新的医薬品・医療機器・再生医療用品実用化促進事業「核酸医薬の臨床有効性安全性の評価方法」研究班（以下、革新班）との合同会議としてclosed seminarを開催した。

* AsiaTIDES2014: Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development

本年度は、特に核酸医薬品に対して、その非臨床安全性試験に対する、S6 (R1) ガイドラインの考え方の適用の可否という側面からのpoints to considerのとりまとめを目指して調査研究を進めた。本研究には、研究協力者として、先行研究からの参加者の、真木 一茂・松本 峰男各氏 (PMDA) 及び、渡部 一人・中澤 隆弘・三分一 厚司・中村 和司各氏 (JPMA、他)に加え、新たに革新班から笛木 修氏 (PMDA) 及び小比賀 聡教授 (阪大) にも参画いただいた。更に、年度途中で木下 潔氏 (JPMA) が加わったが、一方、これまで多大な貢献のあった三分一 厚司・中村 和司氏は、固定メンバーからは離脱することになった。尚、PMDAの井上 達・小野寺 博志・

篠田 和俊各氏には、オブザーバーとして、適宜参加していただいた。

1. 核酸医薬品の非臨床安全性試験の現状や関連する問題点に関する情報収集

日米EUの核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する専門家の参加を得て、「オリゴヌクレオチド製剤の非臨床安全性試験の現状や関連する問題点」を主題とするclosed seminarを行い、情報の収集と認識の共有を図った。即ち、協力研究者の過半が出席を予定していた日本毒性学会第41回学術年会(神戸市、2014年7月2-4日)で開催された当該分野の教育講演や関連シンポジウムの演者として来日したDr. AA Levin (Avidity Nanomedicine) 及びDr. JW van der Laan (EMA/CHMP) の参加を得ることが出来たため、本年度の第一回班会議として、会合を行った(平成26年7月2日 [於神戸国際交流会館])。

また、革新班がとりまとめを進めている核酸医薬品の安全性評価のためのコンセプト案についても、適宜、情報提供を受けた。これに対して、本分担研究班としての統一見解のとりまとめを行うことはしなかったが、研究協力者それぞれの修正案や意見を伝達した。

2. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するpoints to considerのとりまとめ

昨年度から継続して収集してきた核酸医薬品の非臨床安全性試験に対する情報に基づき、S6 (R1) ガイドラインの考え方の適用の可否という側面からのpoints to considerのとりまとめに関するブレインストーミング会議を行い(第二回班会議、平成26年11月5日)、とりまとめの方針を決定した。この方針に従い、第三～五回班会議(平成27年1月14日、2月13日、3月11日)並びにメールベースの交信などを通じて、とりまとめの作業を進める。

C. 研究結果

1. 核酸医薬品の非臨床安全性試験の現状や関連する問題点に関する情報収集

近年のオリゴヌクレオチド製剤(核酸医薬品)の

開発はめざましく、既に100件ほどの臨床治験が行われており、全身投与を前提とした治療薬として Kynamro[®] (Mipomersen sodium) が2013年1月にFDAの承認を得るなど、核酸医薬品の非臨床安全性評価に対する実例に基づく知見が蓄積する中で、その問題点も明らかになりつつある。昨年度に引き続き、日米EUの核酸医薬品の非臨床安全性評価に関する専門家によるclosed seminarを行い、情報の収集と認識の共有を図った。

Closed seminarのAgenda

Current status and issues related to accumulating the experiences in the preclinical assessment of oligonucleotide therapeutics

1. Introduction: Is S6(R1) applicable for oligonucleotide therapeutics? (T Nakazawa)
2. Frequent asked questions on the preclinical assessment of oligonucleotide therapeutics at EMA Scientific Advise meetings (JW van der Laan)
3. Frequent asked questions on the preclinical assessment of oligonucleotide therapeutics at PMDA Consultation meetings (K Maki)
4. Preclinical issues experienced in the R&D of oligonucleotide therapeutics in the USA and OSWG recommendations (AA Levin)
5. Discussions related to the identification of preclinical issues specific for oligonucleotide therapeutics

まず、核酸医薬品の非臨床安全性評価に対する、1. S6 (R1) の考え方の適用の可否、2. EUにおける現状、特に、遺伝毒性、生殖発生毒性、がん原性に関する問題点、3. 日本における現状、特に、試験動物種を選択や遺伝毒性に関する問題点、並びに、4. 米国における現状と、国際的にオリゴヌクレオチド製剤に関する豊富な情報を有する事で知られるOligonucleotide Safety Working Group (OSWG) における討議内容をとりまとめたwhite paperの論点、等について、それぞれ豊富な実例を交えた話題が提供された (内容については別添資料参照)。

これらの発表の最中や、引き続き行われた5. 討

議を通じて、核酸医薬品の非臨床安全性評価にかかる問題点に関する認識を共有した。特に、共通する問題点として、従来の化成品を対象としてきた試験法はもちろん、サロゲートを用いるようなS6ガイドラインの考え方を適用したとしても、動物を用いる試験 (*in vivo*試験) によって得られる情報は、ヒトへの外挿性という観点で見た場合に問題が少なくないこと、更には、ヒト細胞を用いた*in vitro*試験や*in silico*による理論的なリスク予測など、科学的根拠に基づく新たな代替試験法の開発が早急に求められること、などが、改めて明確になった。

2. 核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するpoints to considerのとりまとめ

S6ガイドラインの適応範囲には、「本ガイドラインに示される原則は、… (中略) …オリゴヌクレオチド製剤にも適用されうる。」との記載があり、ICHガイドラインのなかで、唯一、核酸医薬品に対する適応に触れている。一方、核酸医薬品は、バイオ医薬品と同様の高い種特異性を持つ反面、低分子化学合成医薬品と同様のオフターゲット作用に対する検討が欠かせないなど、明らかにバイオ医薬品とは一線を画するものであり、現行のS6 (R1) ガイドラインのcase by case対応などの基本理念は適用可能と考えられるものの、多くの修正を要するものと考えられる。そこで、こうしたS6 (R1) ガイドラインの考え方の適用の可否、あるいは適用可能な場合の条件という側面からの核酸医薬品の非臨床安全性試験に対するpoints to considerをとりまとめるべく、ブレインストーミング会議を行い、以下の方針を決めた。今後、この方針に従い、とりまとめの作業にあたる。

- 1) 対象は核酸医薬品全般とした。即ち、核酸の構造などに基づくサブグループに分類・限局することはせず、既存の医薬品 (化学合成医薬品、バイオ医薬品) との比較において、核酸医薬品全般に共通する非臨床安全性評価における課題について、既存ガイドライン (特にS6 (R1)) での対応の可/不可を明確にすることとした。
 - 核酸医薬品は開発途上にあり、サブカテゴリーに細分類した場合、実態と乖離する危険性が

あるため、核酸医薬品と既存の医薬品（化学合成医薬品、バイオ医薬品）との安全性評価の違いに着目してまとめる。

- 現時点では開発及び審査経験の不足等により、非臨床安全性評価の適切性が判断出来ないことも多い為、統一見解を作るよりも、必要に応じて複数の意見を併記することで問題提起を図ることも考慮する。

2) 取り上げるべき検討課題として、以下の項目を設定した。

- サロゲート
- 分解物・代謝物（生体内産生物、特に化学修飾核酸から発生しうる代謝物）
- オフターゲット作用
- クラスエフェクト
- 遺伝毒性
- 生殖発生毒性
- 動物種選択（1種／2種問題）
- 試験デザイン（試験の種類（がん原性・免疫原性、他）／投与量や期間の設定、等）

ここで扱う分解物・代謝物は生体内で産生されるものとする。即ち、分解物は核酸医薬品がヌクレアーゼで分解されて核酸塩基になったもので、バイオ医薬品がペプチダーゼで分解されてアミノ酸になると似ている。また、代謝物は、核酸医薬品でしばしば用いられる核酸塩基誘導体（人工核酸）部分が代謝酵素で代謝されて新たな化合物となったものを指す。

尚、不純物や保存中の分解物は、不純物の定義と扱いについて品質・規格で明確にされた後に、その安全性評価を考えることとし、ここでは取り扱わないこととした。

3) とりまとめたpoints to considerの公表は、2段階で行う。即ち、

- 邦文誌への投稿：まず取り上げることとした課題毎に日本語で簡潔に要点をまとめ、その各課題単位で投稿する（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス誌への連載として、掲載の内諾を得ている）。
- 英文誌への投稿：更に、各課題をまとめた英

文を作成し、学会誌（Nucleic Acid Therapeutics 誌など）等に投稿して、受理された論文をもって最終成果とする。

D. 考 察

S6 (R1) が発出してちょうど3年が経過した。この間、フォローアップとして、パブコメ対応の公開やガイドライン解説の改訂を行った。更に、製薬協の全面的な協力の下、ガイドラインの運用実態にかかるアンケート調査を行い、集まったコメントへの対応の、当分担研究班としての統一見解を報告書に掲載するといった事を通じて、S6 (R1) の正しい理解の周知を図ってきた。ところが、未だに理解不足と考えられる事例が散見されることが研究班内でも話題となった。例えば、「バイオ医薬品だから、がん原性については、何もしない」という短絡的な考え方がみられる。確かに、げっ歯類を用いた2年間のがん原性試験については、BioSafeの調査 (Vahle JL, *et al. Toxicol Pathol.* 2010; 38: 522-553) で、臨床へのリスクコミュニケーションに有効な情報を与えなかったことが示されている。つまり、適切な試験を行うことが困難なことも多く、たとえ実施可能だったとして、実施した試験で得られた結果は、ここでの目的を達しないことを意味する。改訂されたガイドラインもこの知見を基に記載されている。ただし、だからといって、がん原性評価を何もしなくて良いということではなく、作用機序からみた理論的リスクの有無や、既存の情報（当該の因子の過剰発現やノックアウト動物における文献情報など）を用いたがん原性にかかる評価は、バイオ医薬品であっても必須の要件である。その結果、がん原性に関する情報が不足している場合には、これを明らかにする為の、科学的根拠に基づいた適切な*in vitro*試験などをおこなうことが優先される。今後も、S6 (R1) の正しい運用の為の情報発信を続ける事が肝要と思われる。

オリゴヌクレオチド製剤（核酸医薬品）の安全性評価にかかる問題点は多岐にわたり、ガイドライン化には困難が予想される。ここでは、既存の医薬品と比較した場合における、核酸医薬品全般に共通する非臨床安全性評価の考え方について、既存ガイド