

事務連絡
平成31年3月27日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部(局) 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集
(Q&A) について

医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という。)における合意に基づくガイドラインである「ICH S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」については、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」(平成22年6月4日付け薬食審査発0604第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)の別添としてお示ししています。

今般、ICHにおける合意に基づき、当該ガイドラインに係る質疑応答集が別添のとおり取りまとめられました。

以上、御了知の上、貴管下関係業者等に周知方御配慮願います。

ICH S9 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）

目次

| | |
|---|----|
| 序文 | 1 |
| 1. 緒言-適用範囲 | 2 |
| 2. 非臨床評価のために必要な試験..... | 4 |
| 3. 臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験..... | 7 |
| 4. 他の考慮すべき事項..... | 10 |
| 5. 付属文書： 質疑応答それぞれに対応する ICH S9 ガイドラインの項目 | 14 |

序文

ICH S9 ガイドライン：抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインは、2009年11月に *Step 4* に達し、本ガイドラインは抗悪性腫瘍薬開発の推進における大幅な進歩であった。*Step 4* 以降、本ガイドラインを使用する全極がその実施をめぐるいくつかの課題を抱えてきた。本ガイドラインの実施により、規制当局及び産業界双方が拡大解釈や異なる解釈をする可能性のある領域が明らかになっている。このため、医薬品規制調和国際会議（the International Council for Harmonization（旧 the International Conference on Harmonisation）：ICH）は、実行作業部会（IWG）を2014年10月に組織し、抗悪性腫瘍薬開発をめぐる明確性を高めるための質疑応答集を作成することとした。IWGが作成した質疑応答集は、S9 ガイドラインの実施を促進するとともに、付加的な利点として、使用動物数の削減・動物の苦痛軽減・代替法の利用という 3Rs を継続して進めていくことを目的としたものである。

1. 緒言－適用範囲

| 番号 | 質問 | 回答 |
|-----|---|--|
| 1.1 | ICH S9 は、重篤かつ致死性の悪性腫瘍を有する患者の治療を目的として開発される医薬品に関する情報を提供する。抗悪性腫瘍薬のすべての最初の開発計画に S9 が適用されるか。 | 大半の最初の開発計画は、選択可能な治療法に対して抵抗性かつ難治性の進行がん患者（成人及び小児）において行われるため、ICH S9 に記載されている非臨床プログラムが適用可能である。質問 1.2 への回答も参照のこと。その他の抵抗性かつ難治性ではないがんに関する最初の開発計画に関してはまず ICH S9 を適用すべきであり、必要に応じて ICH M3 (R2) 及び S6 (R1) を参照し、その他の試験を追加すること。開発計画が明確でない場合は規制当局に相談すべきである。質問 1.5 への回答も参照のこと。 |
| 1.2 | First in Human (FIH) 試験が、抵抗性かつ難治性のがん患者集団で行われ、その後の第 I 相臨床試験において同様に抵抗性かつ難治性の、別のがん患者集団で実施される場合にも ICH S9 が適用されるか。 | 適用される。 |
| 1.3 | 一般的に ICH S9 は患者の余命が約 3 年の場合に適用されると解釈されてきた。対象集団についてさらに明確になれば有益か。 | ICH S9 は余命に言及するものではなく、生存予測年数に基づいて本ガイドラインを適用すべきではない。適用範囲の意図するところについては質問 1.1 及び 1.2 に明確にされている。 |
| 1.4 | 致死性かつ治療選択肢が限られた疾患に適用される抗がん剤以外の医薬品に ICH S9 の原則は適用可能か。 | そのような疾患は ICH S9 の適用範囲外である。がん以外の致死性あるいは重篤な疾患に対する医薬品開発を最適化するために特定の試験を個々の事例に応じて簡略化、延期、省略あるいは追加する場合についての推奨に関しては ICH M3 (R2) を参照のこと。 |

| | | |
|-----|--|--|
| 1.5 | <p>(ネオ) アジュバント療法の臨床試験についても ICH S9 の対象となるか。</p> | <p>対象となる。残存するがん細胞が検出されない場合であっても、(ネオ) アジュバント療法で用いられる医薬品にはまず ICH S9 を適用すべきである。患者からのデータ(最初の開発計画で難治性の末期がんが対象とされていた場合など)を非臨床計画の省略の際に考慮すべきである。治癒率が良好であることが十分に知られており再発率が低い及び/又は再発までの期間が長い場合には、製造販売承認申請前にさらに非臨床試験(がん原性、フルパッケージの生殖発生毒性など)が必要とされる可能性が高い。治癒率等が明確でなく、再発率が高いあるいは早期に再発する恐れがある場合、追加の非臨床試験の必要性及びタイミングは、非臨床及び臨床安全性データの充足性、治癒率及び再発までの予想される時間を考慮した上でケースバイケースで判断することが可能である。</p> <p>(ネオ) アジュバント療法での最初の開発の場合、より長期の一般毒性試験など、追加の非臨床試験が必要となる場合もある。</p> <p>いずれの場合も疾患の自然経過を考慮することが重要である。ICH S9 の適用および試験の省略については申請者がその根拠を示すべきである。質問 1.1、1.6 及び 1.7 への回答も参照のこと。</p> |
| 1.6 | <p>医薬品が生存性を向上させる場合、推奨される追加の毒性試験があるとすれば、それは何か。また試験の適切な実施時期はいつか。</p> | <p>抗悪性腫瘍薬が患者の生存期間を延長することが示される場合、通常追加の一般毒性試験は必要ない。追加の動物試験で得られる試験成績よりも、目的とする患者集団の臨床試験における安全性情報の方がヒトでのリスク評価をする上でより適切である。ケースバイケースで、一般毒性以外の追加の毒性試験が必要となることがある。もし追加試験が重要であると考えられるのであれば、それらの試験をその抗悪性腫瘍薬の承認後に提出することも可能である。質問 1.7 への回答も参照のこと。</p> |

| | | |
|-----|---|--|
| 1.7 | <p>長期生存が期待できる患者集団において、追加すべき非臨床一般毒性試験については、入手できる非臨床及び臨床の情報、そこで観察された毒性の特徴次第であることが適用範囲の項に示されている。ICH S9 に準拠し、あるがんを対象として臨床開発中あるいは承認された抗悪性腫瘍薬が、重篤ではあるが、直ちに致死的不是な別のがんに用いられる場合、追加の非臨床安全性試験は必要とされるか。</p> | <p>適応承認済みのがんあるいは十分な非臨床及び臨床安全性情報があるが適応はまだ承認されていないがんから、重篤ではあるが、直ちに致死的不是な別のがんへと開発対象を移行する場合、一般毒性試験（例えば 6 ないし 9 カ月の慢性毒性試験）は通常追加する必要がない。質問 1.6 の回答と同様、承認されたがんの患者集団で得られた臨床安全性情報は、まだ承認されていないがんの患者集団の臨床での安全性を確保するうえで重要である。ただし、一般毒性以外の毒性試験が必要とされるケースもある。</p> |
|-----|---|--|

2. 非臨床評価のために必要な試験

| 番号 | 質問 | 回答 |
|-----|--|---|
| 2.1 | <p>「2.1 薬効薬理」においては、対象の医薬品の「抗腫瘍作用」の概略を、実際に試験を実施して明らかにすべきと述べられている。この試験とは <i>in vivo</i> の試験であると推測される。薬効薬理として <i>in vivo</i> でのキャラクター化が必要か。</p> | <p>抗腫瘍作用の薬効薬理試験に用いる <i>in vitro</i> 試験から適切なデータが得られることが示されるのであれば、それらで十分である。</p> |
| 2.2 | <p>FIH試験のための毒性試験に回復群を含めるべきか。</p> | <p>すべての一般毒性試験に形式的に回復群を含めるべきではないが、臨床開発に必要とされるすべての一般毒性試験の中で回復性を科学的に評価すべきである。この情報は、観察された影響の回復に関する一般的な知識、または少なくとも 1 試験 1 用量の回復群を設定して回復性を評価した結果など、申請者が適切と考える方法で得ることができる。</p> |

| | | |
|-----|---|---|
| 2.3 | 第 III 相臨床試験に必要な 3 カ月毒性試験に回復群を含めるべきか。 | <p>短期毒性試験あるいは臨床試験から、懸念があり、回復群の動物を置くことで対応可能となる懸念がある場合を除いて、3 カ月毒性試験における回復群の設定は特に必要としない。これは、例えば短期毒性試験に回復群が含まれず、認められた特定の影響が可逆性か不可逆性かの判断が十分でない場合などである。別の例として、臨床データがない、あるいは限定的な状況で、3 カ月毒性試験が行われる場合がある。</p> <p>すべての一般毒性試験に形式的に回復群を含めるべきではないが、臨床開発に必要とされる一般毒性試験において回復性を科学的に評価すべきである。ある種の安全性に対する問題に対処するためには、適切な実験モデルを用いるなどより直接的なアプローチを行うことが適当であろう。</p> |
| 2.4 | がん患者はしばしば支持療法薬（例えば抗生物質）の投与を受ける。毒性試験に支持療法薬を加えることが適切な場合はあるか。 | 免疫抑制による二次感染が試験中に観察される場合など、毒性試験において動物を支持療法で治療することが適切な場合がある。すべての動物に支持療法を予防的に行うことは一般的に推奨されない。 |
| 2.5 | ICH S9 を適用して開発される薬物に関して薬物乱用性試験の必要性に関する推奨事項はあるか。 | 進行がん患者の治療を目的とする医薬品については、臨床試験を実施する際にも、製造販売承認申請においても、一般的に薬物乱用性評価のための非臨床試験は必要ない。 |
| 2.6 | ICH S9 の対象となる、相補性決定領域（CDR）を有するバイオ医薬品（モノクローナル抗体（mAbs）、抗体-薬物複合体（ADC））に関して、組織交差反応性試験の有用性は何か。またこれらの試験を行う必要はあるか。 | 一般的に組織交差反応性試験の意義はほとんどなく、具体的な懸念要因がない限り、FIH 試験開始時ないしその後の開発において組織交差反応性試験は必要ない。薬理学的に適切な動物種がない場合には、FIH 試験のためにヒト組織交差反応性あるいはそれに代わる方法を考慮すべきである。 |

| | | |
|------|---|--|
| 2.7 | <p>胚・胎児致死作用または催奇形性に陽性の兆候がある場合、ICH S9では1種類の動物種のみで試験で評価することが許容される。ある1種類の動物種で行われた用量設定試験において胚・胎児致死作用または催奇形性の明確なエビデンスが観察される場合、この動物種で本試験を行うことは推奨されるか。</p> | <p>用量設定試験（非 GLP 試験を含む）で胚・胎児致死作用または催奇形性の明らかなエビデンスが示された場合、本試験は一般的に必要なない。1種類の動物種で実施された当該用量設定試験で製造販売承認申請までに行う試験として十分であろう。</p> |
| 2.8 | <p>「2.5 生殖発生毒性」では、バイオ医薬品に対する代替評価の使用についての記載がある。低分子医薬品の生殖発生毒性評価において代替 <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 試験を用いてもよいか。</p> | <p>代替評価は生殖発生リスクに対する安全性評価において補助的に用いても良い。</p> |
| 2.9 | <p>適切な動物種がヒト以外の霊長類（NHP）に限られ、作用機序から生殖発生毒性リスクが予想される場合や、ノックアウト動物やげっ歯類におけるバイオ医薬品のサロゲートの使用で生殖発生毒性リスクが示される場合、これらのアプローチは有害性の同定のために十分であると考えべきか、あるいは NHP 妊娠動物を用いた試験を行うべきか。</p> | <p>生殖発生毒性リスクに関しては、証拠の重みづけに基づいた評価を行うべきである。NHP を用いた胚・胎児発生（EFD）に関する有害性を評価する試験は、既定のアプローチと考えるべきではない。証拠の重みづけによりリスクが明確に示される場合、NHP での EFD 試験は必要とされない。ICH S6(R1)によれば、NHP での生殖発生毒性試験は有害性の同定のみならず有用とされている。予想される生殖発生への有害作用は添付文書等に適切に示すべきである。</p> |
| 2.10 | <p>非臨床において乳汁移行および胎盤通過性試験を行う必要はあるか。</p> | <p>乳汁移行および胎盤通過性試験を実施する必要は特にない。</p> |

| | | |
|------|---|---|
| 2.11 | 「2.6 遺伝毒性」に関して、 <i>in vivo</i> の遺伝毒性試験が必要とされないためには、どの <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験でいくつ陽性とならなければならないか。 | 細菌を用いる遺伝子突然変異 (Ames) 試験が陽性であれば、 <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験は必要ない。Ames 試験は陰性だが <i>in vitro</i> の染色体異常試験 (ほ乳動物細胞を用いた染色体異常試験、小核試験あるいはマウスリンフォーマ <i>Tk</i> 試験など) の結果が陽性の場合、 <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験を考慮すべきである。詳細は ICH S2 (R1) を参照のこと。 |
| 2.12 | 「2.9 光安全性」で、物理化学的特性に基づく光毒性の初期評価で光毒性に関するリスクが示された場合、と書かれているが、非臨床光安全性試験はいつ実施することが推奨されるか。 | 光毒性試験実施のタイミングに関しては ICH S9 を参照すべきである。光安全性の評価法に関しては ICH S10 を参照すべきである。 |

3. 臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験

| 番号 | 質問 | 回答 |
|-----|---|---|
| 3.1 | 「3.1 ヒトに初めて投与する際の初回投与量」では、免疫系に対しアゴニスト作用を有するバイオ医薬品への言及がある。低分子医薬品も免疫系に対しアゴニスト作用を有する場合がある。推定最小薬理作用量 (MABEL) のアプローチは低分子医薬品にも使えるか。 | 適切な場合には、 <i>in vivo</i> あるいは <i>in vitro</i> のデータを用いて MABEL を低分子医薬品にも使うことが可能である。このアプローチの適用は、リスク要因が (1) 作用機序、(2) 標的分子の特性、(3) 使用した動物又は <i>in vitro</i> のモデルの妥当性のいずれかに基づいている場合に考慮すべきである。 |
| 3.2 | ICH S9 の注釈 2 に記載された「重篤な毒性が発現しない最大投与量 (HNSTD)」はバイオ医薬品の適切な初回臨床投与量選択の際にも適用可能か。 | HNSTD は、そのバイオ医薬品 (ADC を含む) の結合親和性に関する動物とヒトでの差や、薬理学的特性を考慮に入れたうえで、バイオ医薬品の初回投与量 (例えば免疫アゴニストでない医薬品の場合) を決定する際に適切であろう。 |

| | | |
|-----|--|--|
| 3.3 | <p>「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」では、「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には、通常、1種類の動物種を用いた毒性試験を追加実施する」とされている。変更前のスケジュールで3カ月毒性試験がすでに実施済みの場合には、どのような追加毒性試験を行うべきか。1カ月毒性試験か。3カ月毒性試験か。</p> | <p>追加の毒性試験が必要な場合、臨床投与スケジュールの変更および製造販売承認申請のためには、一般的には1カ月までの試験で十分である（ICH S9表1を参照）。この試験は臨床試験開始前に完了していなければならない。</p> |
| 3.4 | <p>分裂の速い細胞を標的とし遺伝毒性が陽性の医薬品に関して、製造販売承認申請を含む臨床開発の継続のためにはどのような一般毒性試験が推奨されるか。</p> | <p>分裂の速い細胞を標的とし遺伝毒性が陽性の医薬品（例えばヌクレオシドアナログ、アルキル化剤、微小管阻害剤）に関しては、動物種を超えて一貫した増殖抑制効果（急速に増殖する組織で顕著）を持つと予想されるので、臨床開発の継続と製造販売承認申請のためにはげっ歯類1種における3カ月間の毒性試験で十分と考えられる。</p> |

| | | |
|-----|--|---|
| 3.5 | <p>「3.5 医薬品の併用」には、併用投与が計画されている抗悪性腫瘍薬については、個々の医薬品について十分な毒性評価を行うとある。併用臨床試験の根拠となる「個々の医薬品について十分な毒性評価を行った」と考えられる非臨床試験成績とはどのようなものか。その毒性試験が必要とされる場合、どのタイミングでの実施が推奨されるか。</p> | <p>「個々に十分な評価」とは、個々の医薬品の臨床試験の根拠となる十分な毒性評価を意味する。完了した第 I 相臨床試験あるいは第 I 相臨床試験の単剤療法パートなど、個々の医薬品に関して十分な臨床データがある場合には、追加の非臨床試験データは通常必要ないが、併用投与の根拠となる <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> の薬理データ、もしくは文献的評価などを提供すること。</p> <p>併用試験薬のいずれかに関してヒトでの安全性データがない、あるいは非常に限られている場合は、単剤での毒性試験に加えて、併用投与での非臨床薬理試験の実施を考慮すべきである。</p> <p>薬理的に動物では不活性な医薬品に関しては、併用投与の評価は、適切な <i>in vitro</i> 試験及び／又は標的分子の生物学的特性に基づいて行うことができる。</p> <p>併用での安全な開始用量を設定するにあたり、入手可能な臨床及び非臨床データが不十分な場合、ヒトでの安全な開始用量を設定するため、併用投与による毒性試験が必要とされる場合がある。</p> |
| 3.6 | <p>「3.5 医薬品の併用」では、「併用投与の根拠を裏付ける成績を臨床試験開始前に入手しなければならない」とある。「併用投与の根拠を裏付ける成績」とは何か。</p> | <p>併用投与の臨床試験実施の妥当性を示すためには、併用投与が有用であることの科学的根拠を明らかにすべきである。可能であれば、動物腫瘍モデル、標的分子の生物学的特性に基づく <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> 試験などの薬理試験で併用投与による抗腫瘍活性の増強を示すデータを、当該根拠として提示すべきである。この根拠となるデータは、自ら実施した試験又は科学文献から入手できる。</p> |

| | | |
|-----|--|---|
| 3.7 | <p>エンハンサーのように、それ自体には抗腫瘍活性がなく、特定の抗腫瘍薬との併用で抗腫瘍作用を示す医薬品を、当該抗腫瘍薬開発の過程で進行がん患者に適用する場合に、その併用投与に ICH S9 は適用されるか。ICH S9 が適用されるのであれば、FIH 試験、臨床開発の継続、製造販売承認申請のために推奨される非臨床試験は何か。</p> | <p>適用される。このような医薬品は、悪性腫瘍の治療を目的としているのであれば ICH S9 の適用範囲に含まれる。その場合、当該医薬品に抗腫瘍活性がないことを示すべきである。併用投与に関して、一般毒性、安全性薬理及び生殖発生毒性の評価を実施すべきである。エンハンサー単独では、一般毒性併用試験の 1 試験群として、あるいは 1 カ月以下の独立した一般毒性試験として、より限定的な安全性評価を行っても良い (ICH S9 表 1 参照)。遺伝毒性試験は、個々の医薬品単独、又はそれらの併用で適宜実施する。試験のタイミングに関しては ICH S9 を参照すべきである。</p> |
|-----|--|---|

4. 他の考慮すべき事項

| 番号 | 質問 | 回答 |
|-----|---|---|
| 4.1 | <p>「4.1 コンジュゲート製剤」には、「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、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」とある。ADC に関して、限定的な評価とはどのようなものか。</p> | <p>ADC では「コンジュゲート構成成分」とはペイロードのことである。</p> <p>ADC 分子全体の安全性評価は少なくとも 1 種類の動物種で試験すべきである。ペイロードの安全性評価に関しては質問 4.3 を参照のこと。</p> |
| 4.2 | <p>ADC の抗体の特徴が明らかになっていない場合、抗体のみ投与する群を ADC の毒性試験に含めるべきか。</p> | <p>モノクローナル抗体単独の試験は、一般的に必要なない。</p> |

| | | |
|-----|---|---|
| 4.3 | ペイロードやリンカーのみの試験は推奨されるか。 | ペイロードやリンカー結合ペイロードに関して追加の試験を行う場合、どのような試験を行うかは予備試験及びペイロードの特性によって決定する。リンカー単独の評価は通常必要ない。ペイロードあるいはリンカー結合ペイロードの毒性が例えば予備試験で明らかにされている場合、GLP 試験は必要とされないか、あるいはその試験デザインを簡素化しても差し支えない。もしペイロードあるいはリンカー結合ペイロードの毒性が明らかになっていない場合、独立した試験を 1 種類の動物種で実施するか、ADC の毒性試験に 1 群として組み入れてもよい。ICH S6 (R1) の「7 注釈」の注 2 も参照のこと。 |
| 4.4 | ADC に関してどのようなトキシコキネティクス (TK) 分析を実施すべきか。遊離抗体や遊離のペイロードを ADC とは区別すべきか。 | ADC に関する TK 測定においては、ADC とペイロードの血中濃度について行うことが一般的である。遊離抗体の推定量は、それらの結果から求められる。 |
| 4.5 | ADC の FIH 試験のための試験に血漿中安定性試験を含めるべきか。含めない場合、当該試験を開発のどの段階で実施すべきか。 | ヒト及び毒性試験に用いる動物種での ADC の血漿中安定性に関する <i>in vitro</i> データは FIH 試験の実施前に入手すべきである。 |
| 4.6 | ADC に関して FIH 試験での開始用量設定のために推奨されるアプローチは何か。 | がん患者での FIH 試験での開始用量は ICH S9 に従うべきである。例えば細胞毒性のあるペイロードの場合、ADC の臨床における開始用量は、げっ歯類での供試動物の 10% に重篤な毒性が発現する投与量 (STD10) の 1/10 量あるいは非げっ歯類での重篤な毒性が発現しない最大投与量 (HNSTD) の 1/6 量とし、どちらを用いるかは動物種の適切性や感受性の高さによって決定し、体表面積に基づいて算出する。新規クラスの ADC に関しては別のアプローチを考慮してもよい。 |
| 4.7 | 細胞毒性のある低分子に比較して ADC の半減期が延長する場合、ADC を用いた単回投与毒性試験は 3 週間ごとの臨床投与スケジュールの根拠として十分か。 | 3 あるいは 4 週間に 1 回の投与を行う初回臨床試験をサポートするためには、少なくとも ADC の 2 回投与を行うべきである。 |

| | | | | |
|------|--|---|---|------------------|
| 4.8 | 非臨床試験での動物種では ADC が標的に結合しない場合、どのような <i>in vivo</i> 反復投与毒性試験が必要となるか。 | 非臨床試験の動物種には目的とするエピトープが存在しない場合、1種類の動物種を用いた ADC の毒性試験で十分である。トランスジェニック動物などの代替モデルや相同分子の使用は通常必要ない。 | | |
| 4.9 | ADC における組織分布試験の有用性は何か。 | 通常 ADC の組織分布試験は必要ない。 | | |
| 4.10 | 一般的に、毒性試験には2種類の動物種が用いられる。ADC に関して、1種類の動物種で評価できる場合はあるか。 | ADC の抗体部分がヒト及び NHP の抗原のみと結合する場合、ICH S6 (R1) に記載されているように、唯一の適切な動物種である NHP でのみ毒性評価を行うことが妥当である。ペイロードに関しては、質問 4.3 に対する回答を参照のこと。 | | |
| 4.11 | ヒトに特異的に生成する代謝物、あるいはヒトにおいて毒性試験で用いた動物種に比較してはるかに大量に生成される代謝物に関し、どのような毒性評価を行うべきか。 | ヒトにおいて毒性試験で用いた動物種に比較してはるかに大量に生成される代謝物についての追加試験は一般的に必要なない。代謝物が毒性試験を行う動物では産生されず、ヒトでの曝露の比較的多くが医薬品有効成分 (API) ではなく代謝物による場合、当該代謝物についての追加的毒性評価が必要かもしれない。 | | |
| 4.12 | API に遺伝毒性がある場合、また API に遺伝毒性がない場合、ICH Q3A/B に設定された安全性確認の閾値を超える不純物については遺伝毒性試験での評価を行うべきか。 | API に 遺伝毒性 があるか | 不純物は ICH Q3A/B に設定 された安全性確認の閾値を 超えるか | 遺伝毒性評価の要否 |
| | | ある | 超えない | 不要 |
| | | ある | 超える | 不要 |
| | | ない | 超えない | 不要 |
| | | ない | 超える | 実施すべき |
| 4.13 | ICH M7 による変異原性不純物の管理方法は ICH S9 の適用範囲の患者集団にも適用されるか。 | ICH M7 の適用範囲には、「ICH S9 の適用範囲において定義されている進行がんを適応症とする医薬品の原薬及び製剤には適用されない」と明確に述べられている。このため ICH S9 の適用範囲の下では、変異原性不純物について、ICH Q3A/B に概説される概念に準拠した管理を考慮すべきである (質問 4.12 参照)。 | | |

| | | |
|------|--|--|
| 4.14 | <p>抗がん剤の開発期間の短縮を考慮すると、製造販売承認申請の時点では原薬製造プロセスが十分に確立されていない可能性がある。製造販売承認申請に用いる毒性試験の完了後、新たな不純物が ICH Q3A/B の安全性確認の必要な閾値を超えて認められた場合、どう対応すべきか。</p> | <p>ICH Q3A/B では、当該状況下での不純物に対する安全性確認が必要となる閾値に、いくらかの柔軟性を持たせている。In vivo での安全性確認を考慮すべきか否かは、親薬物との構造的類似性、毒性アラート構造、毒性試験ロットあるいは臨床ロット中にその不純物が低濃度でも含まれるかどうか、代謝物のプロファイル、患者集団と投与計画などを考慮して、判断すべきである。当該医薬品が ICH S9 の下で開発されている場合、不純物の量が ICH Q3A/B で安全性確認が必要とされる閾値を超えて検出されたというだけでは、ただちにそのような試験が必要になるわけではない。安全性確認の試験で NOAEL を特定することは通常必要ない。</p> |
| 4.15 | <p>不純物を含む医薬品が、末期がん患者を対象として開発され、後に長期生存が期待できる別の患者集団（例えばがんの再発リスクを低下させるため慢性的に医薬品の投与を受ける患者）に移行する場合、医薬品中の不純物についてはどのように管理すべきか。</p> | <p>長期生存が期待できるがん患者集団においてさらに抗悪性腫瘍薬の開発を検討する場合、不純物の管理に関しては ICH Q3A/B 及び ICH M7 の両者を考慮すべきである。</p> |

5. 付属文書：質疑応答それぞれに対応する ICH S9 ガイドラインの項目

| ICH S9 ガイドラインの項目 | 1: 緒言 | 2: 非臨床評価のために必要な試験 | 3: 臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験 | 4: 他の考慮すべき事項 | 5: 注釈 | 他の ICH ガイドライン |
|--------------------------|-------|-------------------|-----------------------------------|--------------|-------|---------------|
| 1. 緒言 – 適用範囲 | | | | | | |
| 1 | 1.3 | | | | | M3(R2)、S6(R1) |
| 2 | 1.3 | | | | | |
| 3 | 1.3 | | | | | |
| 4 | 1.3 | | 3.4 | | | M3(R2) |
| 5 | 1.3 | | | | | |
| 6 | 1.3 | | 3.4 | | | |
| 7 | 1.3 | | 3.4 | | | |
| 2. 非臨床評価のために必要な試験 | | | | | | |
| 1 | | 2.1 | | | | |
| 2 | | 2.4 | | | | |
| 3 | | 2.4 | | | | |
| 4 | | 2.4 | | | | |
| 5 | | 2.4 | | | | |
| 6 | | 2.4 | | | | |
| 7 | | 2.5 | | | | |
| 8 | | 2.5 | | | | |
| 9 | | 2.5 | | | | S6(R1) |
| 10 | | 2.5 | | | | |
| 11 | | 2.6 | | | | S2(R1) |
| 12 | | 2.9 | | | | S10 |

| ICH S9 ガイドラインの項目 | 1: 緒言 | 2: 非臨床評価のために必要な試験 | 3: 臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験 | 4: 他の考慮すべき事項 | 5: 注釈 | 他の ICH ガイドライン |
|--|-------|-------------------|-----------------------------------|--------------|--------|---------------|
| 3. 臨床試験デザイン及び製造販売承認申請のために必要な非臨床試験 | | | | | | |
| 1 | | | 3.1 | | | |
| 2 | | | 3.1 | | Note 2 | |
| 3 | | | 3.3 | | | |
| 4 | | 2.4 | 3.4 | | | |
| 5 | | | 3.5 | | | |
| 6 | | | 3.5 | | | |
| 7 | | | 3.5 | | | |
| 4. 他の考慮すべき事項 | | | | | | |
| 1 | | | | 4.1 | | |
| 2 | | | | 4.1 | | |
| 3 | | | | 4.1 | | S6 (R1) |
| 4 | | 2.3 | | 4.1 | | |
| 5 | | 2.3 | | 4.1 | | |
| 6 | | | 3.1 | 4.1 | | |
| 7 | | 2.4 | | 4.1 | | |
| 8 | | | 3.1 | 4.1 | | |
| 9 | | 2.3 | | 4.1 | | |
| 10 | | | | 4.1 | | S6 (R1) |
| 11 | | | | 4.3 | | |
| 12 | | 2.6 | | 4.4 | | |
| 13 | | 2.6 | | 4.4 | | M7、Q3A/B |
| 14 | | | | 4.4 | | Q3A/B |
| 15 | | | | 4.4 | | M7、Q3A/B |