

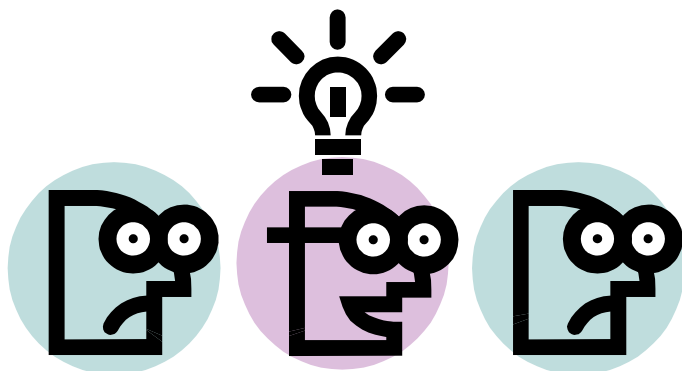
ICH S6(R1)の内容と留意点



(独)医薬品医療機器総合機構
毒性領域
真木一茂

はじめに

今回の発表内容は演者個人の考え方が含まれること、またバイオ医薬品の安全性評価では、個々の薬剤特性を考慮した「ケース・バイ・ケース」での相互理解が必要であることをご了承ください



本日の内容

1

S6ガイドラインについて

2

S6(R1)の経緯

3

S6(R1)の内容

4

今後の予定

S6ガイドライン

- **適用範囲**: バイオ医薬品 (タンパク質・ペプチド製剤)
- **基本コンセプト**: 「ケース・バイ・ケース」
- **Step 4** (1997.7.16)
- **国内施行 (Step 5)**

医薬審第326号 (平成12年2月22日)

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」

ケース・バイ・ケースの考え方

バイオ医薬品は、

- 選択性が極めて高く、非臨床安全性評価に限界があり、化学合成医薬品に適用される画一的な試験法の設定になじまない
- 様々なタイプがあり、特定のバイオ医薬品に関する事例を一般化することは困難である



個々のバイオ医薬品にあわせた、適切な試験デザインを考慮して安全性評価を行うことが大切

ケース・バイ・ケースの切り口

例えば・・・

- **化学合成医薬品との違い**

- On targetとOff target
- 代謝
- 遺伝毒性
- 最高投与量の設定 etc

- **バイオ医薬品のタイプ**

- タンパク
- ペプチド
- 抗体 etc

- **ヒトと動物の種差**

- 標的結合親和性
- 免疫原性
- 胎盤通過性
- 代替モデル(相同タンパク質、遺伝子改変動物)の有用性 etc

S6ガイドライン

- **適用範囲**: バイオ医薬品 (タンパク質・ペプチド製剤)
- **基本コンセプト**: 「**ケース・バイ・ケース**」
- **Step 4** (1997.7.16)
- **国内施行 (Step 5)**

医薬審第326号 (平成12年2月22日)

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」



アップデートの必要性

本日の内容

1

S6ガイドラインについて

2

S6(R1)の経緯

3

S6(R1)の内容

4

今後の予定

S6(R1)の経緯

- **2006年6月 横浜会議**
 - 見直しの必要性について討議
- **2006年10月 シカゴ会議**
 - 見直すべき点の洗い出しを日米EUの各極に要請
- **2008年6月 ポートランド会議**
 - トピック化とEWGの承認
 - 見直しの方向性と改訂事項（5項目）の決定



S6(R1) の経緯

各極で開催された会議		
米国	Toxicology Forum	2007年 5月
	DIA annual meeting, Atlanta	2007年 6月
	Amer. Coll. Toxicol.	2007年 11月
	PhRMA, BIO, FDA meeting	2007年 11月
EU	Immunotoxicology Summer School	2007年 11月
日本	医薬品評価フォーラム	2007年 8月

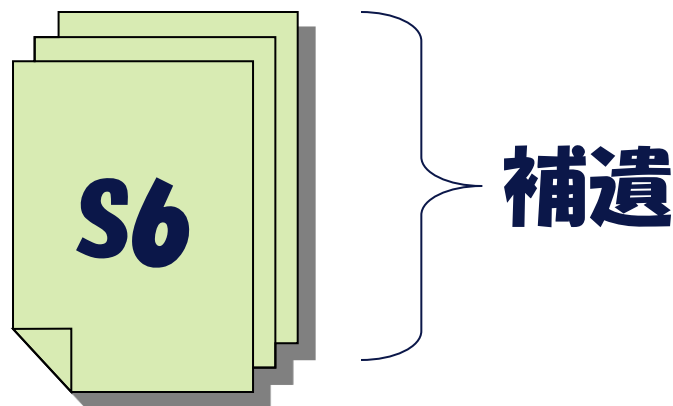
S6(R1)の経緯

- **2006年6月** **横浜会議**
 - 見直しの必要性について討議
- **2006年10月** **シカゴ会議**
 - 見直すべき点の洗い出しを日米EUの各極に要請
- **2008年6月** **ポートランド会議**
 - トピック化とEWGの承認
 - 見直しの方向性と改訂事項（5項目）の決定



S6(R1)の方向性

- アップデート(見直し)は必要
- S6の本文は変更しない
 - ケース・バイ・ケースの理念はそのまま
- 補遺(Addendum)として、説明を加える



補遺を作成したトピック

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

S6(R1)での議論対象から外れたトピック

● hERG アッセイ

- 原則求めない。

✓ タンパク製剤の性質から細胞膜を通過して内側からカリウムチャンネルを遮断する可能性は低い



● 核酸医薬品

- S6の「ケース・バイ・ケース」という基本原則は適用できるが、タンパク製剤とは物性も生物活性も異なり、更に当該ガイドラインで規定することは困難



S6(R1)EWGの構成

- **MHLW**
- **JPMA**
- **FDA**
- **PhRMA**
- **EMA**
- **EFPIA**

オブザーバー

- **Health Canada**
- **EFTA**
- **India**
- **Taiwan**

業界団体

- **BIO**
- **WSM、IGPA**

パブリックコメントについて



- ❖ **世界30社を上回る製薬企業**
- ❖ **ICH 規制当局 (FDA, EMA, PMDA, PEI)**
- ❖ **学術団体 (STP, ESTP)**
- ❖ **動物愛護団体 (ICAPP, NC3R' s)**
- ❖ **ICH以外の規制当局**
(Canada, Singapore, Korea, China)

日本でのパブコメについて

- ❖ **製薬企業**（JPMA, EFPIA, PhRMA, その他3社）
- ❖ **学術団体**（安全性評価研究会, 日本化学工学会）
- ❖ **動物愛護団体**
- ❖ **個人**

コメントの総数：195件

→コメントを取り纏め、EWGに修正点を提案

S6(R1) の経緯

- 2008年 11月 フラッセル会議 (キックオフ)
- 2009年 6月 横浜会議 (ドラフト作成開始)
- 2009年 10月 セントルイス会議 (**Step 2**)
- 2010年 1-3月 **パフコメ収集**
- 2010年 6月 タリン会議 (**Step 3**)
 - パフコメに基づく議論とStep2文書への反映
- 2010年 11月 福岡会議 (**Step 3**)
 - パフコメと新たな知見に基づくStep2文書への反映
 - EWG外のFDA専門家との意見の相違

FDA内部で意見調整した課題

- 長期反復投与試験の試験期間
- 回復性試験
 - 全用量、遅延毒性、十分な回復を評価する必要性
- がん原性試験
 - 反復投与毒性試験で評価する内容
 - 2年間のがん原性試験の重要性(負担を軽減するために実施する試験としての有用性も含む)
 - がん原性試験を実施せずに、併用機序をもとに、臨床でリスク管理する適切性について

S6(R1) の経緯

- 2008年 11月 フラッセル会議 (キックオフ)
- 2009年 6月 横浜会議 (ドラフト作成開始)
- 2009年 10月 セントルイス会議 (**Step 2**)
- 2010年 1-3月 **パフコメ収集**
- 2010年 6月 タリン会議 (**Step 3**)
 - パフコメに基づく議論とStep2文書への反映
- 2010年 11月 福岡会議 (**Step 3**)
 - パフコメと新たな知見に基づくStep2文書への反映
- 2011年 6月 郵送による署名で**Step 4**

本日の内容

1

S6ガイドラインについて

2

S6(R1)の経緯

3

S6(R1)の内容

4

今後の予定

S6(R1) の内容

ガイドラインの構成

1. 緒言
2. 動物種の選択
3. 試験デザイン
4. 免疫原性
5. 生殖発生毒性
6. がん原性
7. 注釈

S6(R1) の内容

S6とS6(R1)はセットで発出

1. 緒言

- 序文

- S6(R1)はS6を補足するもの
- 記載内容が異なる場合には、S6(R1)が優先

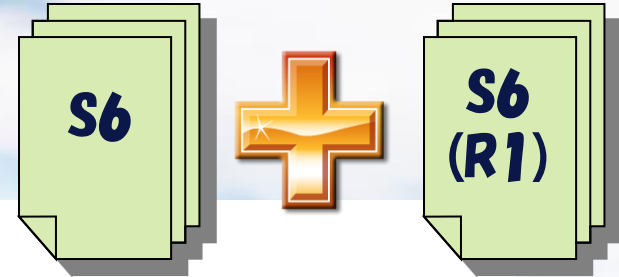
- ガイドラインの適用範囲

- S6から変更無し
- 抗悪性腫瘍薬(進行がん)についてはS9を参照



S6(R1) の内容

Step 4文書



S6の内容

PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF
TECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS
ICH Harmonised Tripartite Guideline
TABLE OF CONTENTS

PART I:.....	1
1. INTRODUCTION	1
1.1 Background.....	1
1.2 Objectives.....	1
1.3 Scope	1
2. SPECIFICATION OF THE TEST MATERIAL.....	2
3. PRECLINICAL SAFETY TESTING	2
3.1 General Principles.....	2
3.2 Biological Activity/Pharmacodynamics	3
3.3 Animal Species/Model Selection	3
3.4 Number/Gender of Animals	4
3.5 Administration/Dose Selection	4
3.6 Immunogenicity.....	5
4. SPECIFIC CONSIDERATIONS	6
4.1 Safety Pharmacology.....	6
4.2 Exposure Assessment.....	6
4.2.1 Pharmacokinetics and Toxicokinetics.....	6
4.2.2 Assays.....	6
4.2.3 Metabolism.....	7
4.3 Single Dose Toxicity Studies.....	7
4.4 Repeated Dose Toxicity Studies.....	7
4.5 Immunotoxicity Studies	7
4.6 Reproductive Performance and Developmental Toxicity Studies.....	8
Studies	8
Studies	8
Studies	9
Studies	9
PART II:.....	10
1. INTRODUCTION	10
1.1 Purpose of the Addendum.....	10
1.2 Background.....	10
1.3 Scope of the Guideline.....	10

補遺の内容

2. SPECIES SELECTION	11
2.1 General Principles	11
2.2 One or Two Species	11
2.3 Use of Homologous Proteins.....	12
3. STUDY DESIGN	12
3.1 Dose Selection and Application of PK/PD Principles.....	12
3.2 Duration of Studies.....	12
3.3 Recovery	13
3.4 Exploratory Clinical Trials.....	13
4. IMMUNOGENICITY	13
5. REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY	13
6. CARCINOGENICITY	16
NOTES.....	16
REFERENCES	19

http://www.pmda.go.jp/ich/s/step4_s6r1_e.pdf

S6(R1) の内容

ガイドラインの構成

1. 緒言
- 2. 動物種の選択**
3. 試験デザイン
4. 免疫原性
5. 生殖発生毒性
6. がん原性
7. 注釈

S6(R1) の内容

「動物種の選択」で討議した事項

- 動物種の選択原則
- 2種目の動物を使うケース
- 組織交差反応試験の意義
- 代替モデルを使うケース
 - トランスジェニックモデル
 - 相同タンパク質

S6(R1) の内容

2. 動物種の選択

- 一般原則(その1)

- 標的分子の配列相同性の比較は出発点



- 標的結合親和性、受容体-リガンド占有率、動態
- 機能活性

- 種特異的な細胞を用いた *in vitro* 試験、*in vivo* 試験
PDマーカーの変化



予定されている用法・用量を想定して比較

S6(R1) の内容

2. 動物種の選択^(その2)

- 一般原則^(その2)
- 組織交差反応性(TCR)
 - 動物組織のTCRは、種選択ではあまり意義がない

ただし、

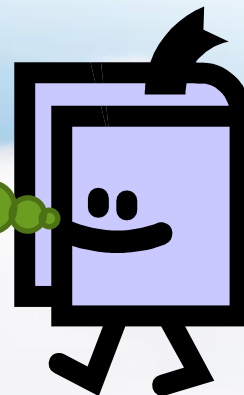
in vitro 試験、*in vivo* 薬理試験などで、動物種の適切性が示せない場合には、ヒト組織と動物組織のTCR試験で、組織結合性を比較することが一助として使用可

(参考) ICH S6

3.3 動物種 / モデルの選択

第2 パラグラフ

オリジナル
S6では



モノクローナル抗体の試験のための適切な動物種は、意図するエピトープを発現し、ヒト組織の場合と類似した組織交差反応性を示すような動物種である。このような動物種を用いることで、エピトープへの結合や意図しない組織交差反応性によって引き起こされる毒性の評価を最も効果的に行うことができる。意図するエピトープを発現していない動物種であっても、意図しない組織交差反応性がヒトとほぼ同等であることが示されるのであれば、いくつかの毒性評価に用いる余地は残されている。

S6(R1) の内容

2. 動物種を選択

- 一般原則(その2)
- 組織交差反応性(TCR)
 - 動物組織のTCRは、種選択ではあまり意義がない

ただし、

in vitro 試験、*in vivo* 薬理試験などで、動物種の適切性が示せない場合には、ヒト組織と動物組織のTCR試験で、組織結合性を比較することが一助として使用可

S6(R1) の内容

注釈1

●組織交差反応性(動物種選択以外)

●ヒト組織を用いた試験

- ヒト初回投与における安全性評価の一部として推奨
- 標的分子の分布や、予期せぬ結合に関する情報が得られる場合がある
- 通常抗体が到達できない領域(例:細胞質)で組織結合が認められても、安全性評価での意義は少ない

●動物組織を用いた試験

- ヒト組織で予期せぬ結合がみられた場合、毒性試験成績との関係性について、補足的情報が得られる
- 製造工程変更での同等性の評価には推奨されない

S6(R1) の内容

2. 動物種を選択

- **一般原則(その3)**
- **代替モデル(例: 相同タンパク質、トランスジェニック動物)**
 - バイオ医薬品そのものでの評価が優先
 - バイオ医薬品がいかなる動物種のオーソログとも作用しない場合に、相同タンパク質やトランスジェニックモデルを検討
- **外来抗原に対するバイオ医薬品の安全性評価**
 - 申請者が適切と考える動物1種を用いた短期毒性試験のみ実施
 - 薬理作用の検証を行う際に、動物病態モデルを用いた安全性評価を行うことも出来る
 - 安全性評価ができない場合、臨床でリスク軽減を行う
- **抗体薬物 / 毒素複合体の安全性評価**



S6(R1) の内容

注釈2



●抗体薬物 / 毒素複合体の評価方法

- バイオ医薬品が薬理作用を示す動物種で評価すべき
- 少なくとも1種の動物を用いた短期試験で、毒素単体での評価を行う
 - ✓ 毒素単体がげっ歯類で活性を示さない場合を除き、げっ歯類の使用が望ましい
 - ✓ 新規毒素の場合には、化成品同様の評価(例えば、動物種は2種)が必要
 - ✓ 十分な情報が得られている毒素については、毒素単体の評価する必要はない

S6(R1) の内容

2. 動物種の選択^(その2)

- **動物種(1種/2種)**
 - げっ歯類と非げっ歯類の短期試験で同様の毒性プロファイルを示した場合、**長期試験では通常1種の動物種で評価**
 - げっ歯類の使用を優先する
 - 第2の動物種のために相同タンパク質を使用しない
- **相同タンパク質の使用**
 - 過剰な薬理作用による有害作用の確認には役立つが、**定量的なリスク評価には適さない**
 - ∴ **用量設定は、対照群と適切な1用量群でよい**

S6(R1) の内容

ガイドラインの構成

1. 緒言
2. 動物種の選択
- 3. 試験デザイン**
4. 免疫原性
5. 生殖発生毒性
6. がん原性
7. 注釈

S6(R1) の内容

「試験デザイン」で討議した事項

- 高用量の選択
- 試験期間
- 回復性試験(評価のあり方と期間)

S6(R1) の内容

3. 試験デザイン

- **高用量設定**
 - 臨床推定曝露量の10倍までか、最高薬理用量の高い方
 - ヒト-動物間で標的結合や薬理活性の差を考慮して補正
- **試験期間**
 - 反復投与毒性試験は最長6ヵ月で十分と考えられる
- **回復性**
 - 少なくとも1試験の1用量で実施
 - 用量は申請者が適切性を説明する
- **早期探索的臨床試験**
 - ICH-M3(R2)記載のアプローチは適用可能だが、規制当局の合意が必要

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

薬食審査発第 0603001 号
平成 20 年 6 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス

マイクロドーズ臨床試験については、総合科学技術会議報告書「科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（平成18年12月）」及び厚生労働大臣の検討会報告書「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会報告書（平成19年7月）」において、その指針を早急に検討・公表すべき旨の指摘があったところであり、その指針について、厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学研究事業「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」（主任研究者 大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長）において検討がすすめられてきました。

今般、「我が国における探索的臨床試験等のあり方に関する研究」の研究結果を踏まえて、別添のとおり「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」を作成いたしましたので、貴官下関係者及び医療機関等に対して周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本ガイダンスは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであるため、今後、科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改訂されるべきものであることにご留意願います。

1. 基本的考え方

(1) 定義及び適用範囲

「本ガイダンスは、主として低分子化合物を適用範囲としている。なお、生物由来製品又は体内で如何なる受容体が関与するか十分な知見が得られていないものなど従来の医薬品とは全く異なる作用機序による薬理作用を期待した化合物を投与する場合については、個別にその安全性等についての考察が必要であり、本ガイダンスをそのまま適用することはできない。」



- M3R2ガイダンスは主に低分子化合物を対象に記載されており、バイオテクノロジー応用医薬品については実施時期のみの指針
- バイオテクノロジー応用医薬品を用いる早期探索的臨床試験（マイクロドーズ臨床試験を含む）については、通常の臨床開発試験と同様に、ケースバイケースの対応が必要

医薬品非臨床試験ガイドライン解説 2010より

S6(R1) の内容

ガイドラインの構成

1. 緒言
2. 動物種の選択
3. 試験デザイン
- 4. 免疫原性**
5. 生殖発生毒性
6. がん原性
7. 注釈

S6(R1) の内容

「免疫原性」で討議した事項

- 免疫原性を評価する意義
- 惹起される抗薬物抗体の特性をどこまで明らかにするか？
- PDマーカーの役割

S6(R1) の内容

4. 免疫原性

- **評価の意義**

- **試験結果の解釈、試験デザインの設定に有用**
- **ヒトでの免疫原性を予測するためのものでない**

- **評価の必要性**

- **抗薬物抗体(ADA)の測定が必要な場合**
 - PDに影響がみられる
 - PDマーカーがなく、予期せぬ曝露量の変化が見られる
 - 有害な免疫反応(アナフィラキシー等)が発現する
- **中和活性の解析が必要な場合**
 - ADAが検出され、薬理作用が維持されていることを示すPDマーカーがない場合

S6(R1) の内容

ガイドラインの構成

1. 緒言
2. 動物種の選択
3. 試験デザイン
4. 免疫原性
- 5. 生殖発生毒性**
6. がん原性
7. 注釈

S6(R1) の内容

「生殖発生毒性」で討議した事項

- 動物種の選択について
 - ゲっ歯類 / 非ゲっ歯類の選択 (EFD)
 - トランスジェニックマウス / 相同タンパク質の使用
- 非ヒト霊長類 (NHP) の利用について
 - NHP (主にカニクイザル) に適した試験法
 - 胎盤通過性
 - F1動物からのデータの取り方

S6(R1) の内容

5. 生殖発生毒性(その1)

- 一般原則

- 胚・胎児発生(EFD)試験での動物種選択

- げっ歯類・ウサギが薬理作用を示すなら、原則2種で評価すべき
- 1種の動物で、胚・胎児致死や催奇形性が見られた場合には、他の1種を用いた試験は不要
- NHPのみに薬理作用を示すなら、NHPでの評価が望ましい(遺伝子改変動物や相同タンパク質での評価も可)

- 生殖発生毒性試験が不要な場合

- 外来抗原に対するバイオ医薬品
- 妊娠への有害作用を示唆する十分な科学的根拠(作用機序、遺伝子改変動物の表現型、クラスエフェクト等)がある

S6(R1) の内容

胚・胎児発生試験における動物種の選択

Step 2 本文

適切な動物種が2種以上存在する場合にも胚・胎児発生への影響を検討するための動物種は1種で十分と考えられる。



Step 4 本文

臨床候補品がげっ歯類及びウサギにおいて薬理作用を示す場合は、原則として両動物を胚・胎児発生試験に使用すべき。

S6(R1) の内容

5. 生殖発生毒性(その2)



● 受胎能

● NHPのみが適切な動物種の場合

- NHPの受胎能試験は現実的でなく、推奨しない
- 性成熟に達したNHPを用いた反復投与試験(3ヶ月以上)の中で、生殖器官の器官重量と病理組織学的検査で評価する
- 薬理作用により、妊娠/着床へ懸念が有る場合には、相同タンパク質や遺伝子改変動物を用いた評価も検討する

● 胚・胎児発生 & 出生前及び出生後の発生

● 試験デザインと結果の解釈

- 胎盤通過性の種差について考慮する

● NHPのみが適切な動物種の場合

- 単一試験(ePPND)の実施も可能
- 用量設定が妥性であれば、対照群と1投与群で実施

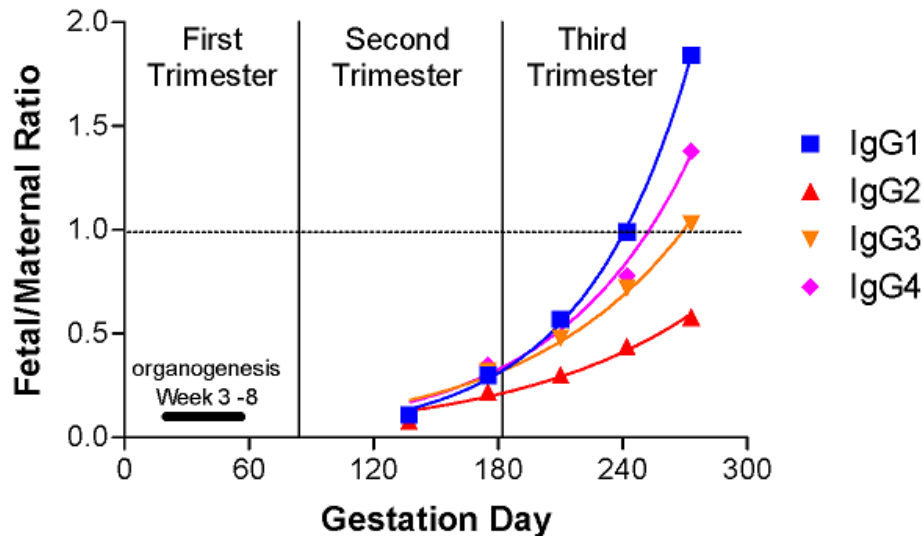
バイオ医薬品と胎盤通過性

高分子量のタンパク質は単純拡散では胎盤を通過しない

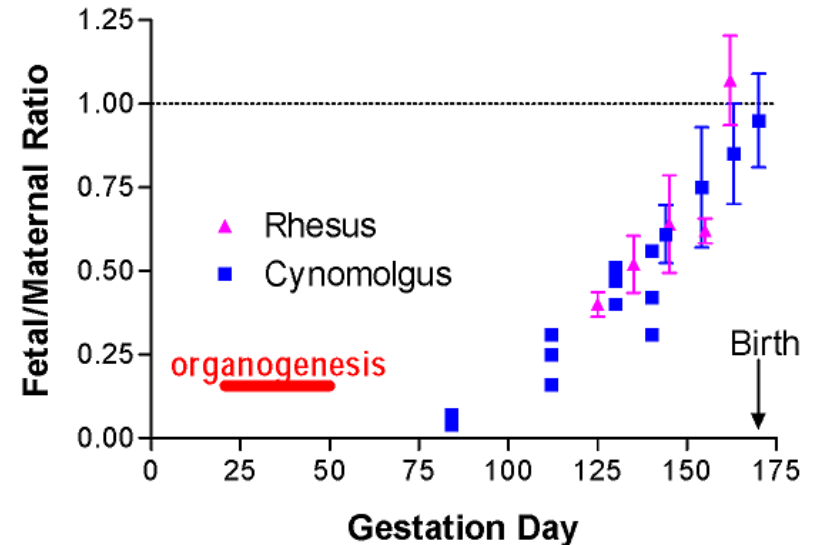
Protein/Peptide	Mwt (Da)	Placental Transfer	Test System	Reference
Abciximab	48,000	Minimal	In vitro human	Miller et al., 2003
Darbopoeitin	37,000	Minimal	Rat in vivo	FDA, SBA
Erythropoeitin	30,000	No	Human, sheep monkey in vivo, human in vitro	Zanjani et al., 1993; Reisenberger et al., 1997; Schneider and Malek, 1995; Malek et al., 1993
IL-6	21,000	No	In vitro human	Aaltonen et al., 2005
IFN α	19,000	No	In vitro human	Waysbort et al., 1993
IL-1 α	18,000	Minimal	In vitro human	Zaretsky et al., 2004
IL-1 β	17,000	No	In vitro human	Aaltonen et al., 2005
TNF α	17,000	No - Minimal	In vitro human	Zaretsky et al., 2004 Aaltonen et al., 2005
GM-CSF	15,000	Minimal	In vitro human	Gregor et al., 1999
IL-8	9,000	No	In vitro human	Reisenberger et al., 1996
Insulin	5,800	Minimal	In vitro human	Boskovic et al., 2003
Exenatide	4,200	Minimal	Rat, mice, rabbit in vivo, human in vitro	FDA, SBA

バイオ医薬品と胎盤通過性

ヒト



NHP



Martin博士の発表資料 (ILSI-HESI, ITC ワークショップ2010)より

S6(R1) の内容

注釈3

●EFD試験結果の解釈にあたり留意すべき事項

- 高分子量のタンパク質(>5,000 Da)

- 単純拡散では胎盤を通過しない

- IgG

- FcRnを介して胚・胎児に移行

- 霊長類

- ✓ 器官形成期に胎盤通過性が低い

- 器官形成期の胚・胎児への直接評価に有用でない

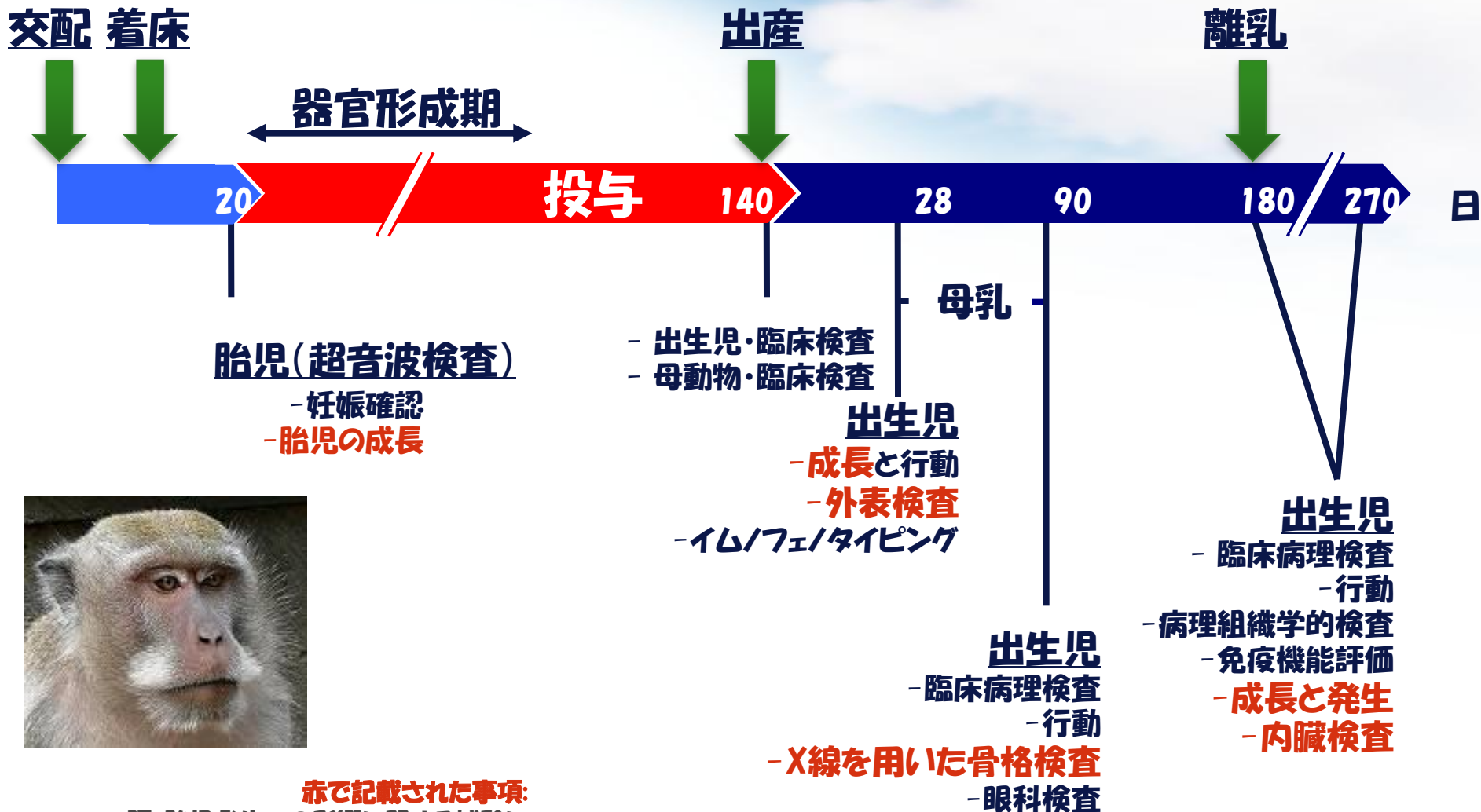
- げっ歯類

- ✓ 卵黄嚢を通過→早期から胚・胎児が曝露される

- 出生のタイミング

- 発達段階: ヒトの新生児 = マウス・ラットの生後9日

ePPND試験の1例(カニクイザル)



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形態に関するエンドポイント

ePPND試験のデザイン

注釈4&5



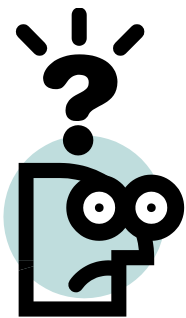
- 投与期間
 - 妊娠20日から出生時まで
- 母動物数
 - 生後7日に6~8例 / 群の出生児
- 出生後の機能検査
 - 免疫系(一般毒性で有害作用が観察)
 - 生後28日: イム/フェノタイプング
 - 生後3~6ヵ月: 免疫機能評価
 - 神経行動学的評価
 - 行動観察のみ
 - 学習試験は推奨されない

ePPNDの例数

Step 2 本文

- 5.3 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生
 - カニクイザルにおける、1群あたりに必要な妊娠動物数は、流産もしくは分娩異常による胎児喪失率を3倍増加させるリスクを、80%検出力及び95%信頼区間で検出できる例数でなければならない(Jarvis et al,・・・)

- 試験実施施設ごとに分娩異常による胎児喪失率等は異なることから、**試験開始時の妊娠動物数で決めることは適切でないのでは？**
- ICHS5(R2)、動物愛護、サルを用いた試験経験等も考慮できないか？



ePPNDの例数

Step 4 本文

5.3 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生

1群あたりの動物数は、データの有意義な解釈を行うために十分な数を確保すべきである。

注釈5

- カニクイザルを用いたePPND試験の1群あたりの動物数を決定する方法に関する詳細は考察はJarvisらによって報告されている。
- ePPND試験の1群の動物数は、出生後の発達についての評価及び専門的な評価(例えば免疫系)が必要な場合を考慮すると、生後7日目に1群あたり6~8例の出生児が得られることが適切と考えられる。

S6(R1) の内容

5. 生殖発生毒性(その3)



- 試験の実施時期

- NHPのみが適切な動物種の場合

- 妊娠を避ける十分な予防策が講じられる?

- Yes: EFD試験 or ePPND試験を承認申請時まで実施

- No: EFD試験の最終報告書、またはePPND試験の中間報告書をⅢ相試験開始までに提出

- 胚・胎児への影響が強く懸念される場合

- 生殖発生毒性試験を実施せず、当該懸念を添付文書に反映し、妊娠可能な女性への投与は避けなくてはならない

- げっ歯類またはウサギが適切な動物種の場合

- ICH M3(R2)に従う



生殖発生毒性試験の実施時期

Step 2 本文

● 5.4

- 「現在の科学的知見によって、モノクローナル抗体については、ヒトでは器官形成期における胚・胎児への曝露量が低いことが理解されていることから、胚・胎児試験は臨床第Ⅲ相試験期間の間に実施してもよいが、販売承認申請時には最終報告書が得られていなければならない。器官形成期における胚・胎児への曝露量が低いことが示されてる他のバイオ医薬品についても、同じ試験実施時期が適用可能である。



果たして本当に「胚・胎児への曝露量」のみで決めてしまってよいのだろうか？

ePPND試験のデザイン

注釈6

- 中間報告書に含まれる評価項目
 - 母動物のデータ
 - 生存率、一般状態、体重、PK/PD
 - 妊娠に関するデータ
 - 妊娠動物数、流産の発現率及び発現時期、器官形成期末期及び妊娠100日での妊娠状況
 - 超音波検査による胎児サイズ測定は不要
 - 出生児に関するデータ
 - 生存児数、死産児数、出生児体重、生後7日の生存率及び体重、外表検査、可能であればPK/PD



S6(R1) の内容

ガイドラインの構成

1. 緒言
2. 動物種の選択
3. 試験デザイン
4. 免疫原性
5. 生殖発生毒性
- 6. がん原性**
7. 注釈

S6(R1) の内容

「がん原性」で討議した事項

- リスクの評価方法
- 代替モデルの扱い
 - 反復投与毒性試験の評価
 - 試験期間、細胞増殖マーカー等の利用
 - *in vitro* 試験
 - 相同タンパク質の利用 etc

S6(R1) の内容

6. がん原性^(その1)

● 評価のあい方

- 評価は必要であるが、懸念に応じた方策を講ずる
- 遺伝子改変マウス、ヒト遺伝性疾患、クラスエフェクト、標的分子の機能、他の試験(*in vitro* 試験、長期毒性試験、臨床試験)等の情報も利用可
- がん原性が十分評価できる情報がある場合には、がん原性試験を実施することは適切でない
- 臨床でのリスクコミュニケーション、リスク管理、市販後調査に使用される
- 相同タンパク質を用いた試験の意義は限定的

S6(R1) の内容

6. がん原性(その2)

● 評価の方法

● 十分な情報がある場合:

- 追加非臨床試験をせず、情報に基づいて適切にリスクマネジメント

● 薬理作用から懸念がある(免疫抑制、増殖因子など):

- 予想される有害作用に基づいて、適切にリスクマネジメント
- 反復投与毒性試験でがん原性の懸念が無く、当該懸念を軽減したい場合、非臨床試験が追加提案可

● がん原性に関連した薬剤特性や作用が明確でない場合:

● 適切にエンドポイントを追加設定して毒性試験の中で評価

- 懸念なし: 非臨床試験の追加実施は望ましくない
- 懸念あり: 試験結果に基づき、適切にリスクマネジメント
→ 懸念を軽減したい場合、非臨床試験の追加提案可

動物愛護(3R)への貢献

□ 使用動物数の削減(Reduced)

● ePPND試験の実施(NHP)

- 独立した胚・胎児発生(EFD)と出生前及び出生後の発生(PPND)試験は、必ずしも必要でない
- 用量は、1投与群とコントロール群で評価可

● 受胎能(NHP)は反復投与試験(3ヶ月以上)の中で評価

● 適切な動物種が2種の場合、長期反復投与試験を1種の動物で評価可能

● 回復性試験を全用量で実施せず、1試験、1投与群で評価可能

● 反復投与試験は2試験(FIHをサポートする試験と6ヶ月試験)で十分

● 相同タンパク質での生殖発生毒性試験は十分な科学的根拠が必要

● げっ歯類を用いた2年間のがん原性試験は奨めない

□ 代替法の活用(Replacement)

- 規制当局が受け入れられる in vitro試験が提案できれば、代替法として利用可能と明記

本日の内容

1

S6ガイドラインについて

2

S6(R1)の経緯

3

S6(R1)の内容

4

今後の予定

今後のビジネスプラン

● **2011年6月** **Step4**

● **2011年7月～** **翻訳作業開始**



**今秋(遅くとも2011年中)の
Step 5 到達予定**

ICH6 (R1) 日本メンバー



Tallinn-
Estonia

MHLW

- ❖ 平林容子^{T.L.} 医薬品食品衛生研究所
- ❖ 真木一茂 医薬品医療機器総合機構
- ❖ 松本峰男 医薬品医療機器総合機構

JPMA

- ❖ 渡部一人^{T.L.} 中外製薬
- ❖ 中澤隆弘 現 AnGesMG
- ❖ 三分一所厚司 第一三共
- ❖ 中村和市 塩野義製薬