
S5(R3) Expert Working Group

医薬品の生殖毒性試験法(改定)

日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会
S5(R3) EWGトピックリーダー
藤原道夫

本日の内容

1. S5(R3)改定の経緯
2. 2016大阪会議での進捗
3. 生殖毒性評価戦略
3. S5(R3)EWG今後の予定

**現在Step1 技術ドキュメントの作成過程
であるため、今後変更が生じることをご
承知おき下さい。**

大阪会議S5(R3)EWG 出席者の構成

MHLW/PMDA	4名	JPMA	3名
EU	2名	EFPIA	3名
FDA	3名	PhRMA	3名
Health Canada	1名	Swiss Medic	1名
TFDA	1名	Anvisa	1名
SFDA	1名		

S5(R3)改定の経緯

2014年6月2～5日 ミネアポリス会議

IWG対面会議 EFD試験への代替法導入と他の一般事項の改訂をSCに提示

2014年11月10～13日 リスボン会議

IWG対面会議 コンセプトペーパー改訂, SCへ再提案

2015年6月8～11日 福岡会議

EWG対面会議 Step1の技術ドキュメント作成に着手

2015年12月7日-10日 ジャクソンビル会議

EWG対面会議 全体像と主な議論点を論議したが, 改定規模の大きさ, 困難さを再認識して加速化提案

2016年6月12日-16日 リスボン会議(5日間)

EWG対面会議 Step 1技術ドキュメントの項目と文書素案作成, 懸案の一部合意。
しかし, 地域間ギャップが明確となり議論が複雑化, 作業増加
⇒EWG電話会議毎月開催, 地域別会議, 規制側会議の開催

2016年11月6日-10日 大阪会議(5日間)

2016大阪会議での進捗

- ガイダンス(ステップ1文書)の基本合意
メンバーで全文書をレビューし、文案を合意した

- 基本的原則の合意
 - 最高投与量として妥当な臨床曝露量比
 - 生殖毒性試験データの解釈
 - 代替法を含めた生殖毒性試験戦略
 - スコープにワクチンを含めること
 - 骨格変異のリスク評価

生殖毒性評価戦略

■ S5(R3)の構成

1. 適用範囲
2. 緒言
3. 生殖毒性評価戦略
4. 試験系の選択
5. 投与量の設定, 投与経路, 試験スケジュール
6. *in vivo*哺乳類試験
7. リスク評価の基本原則
8. Appendix

生殖毒性評価戦略

被験物質の生殖毒性試験を計画, 実施するために考慮すべき点を挙げ, それぞれについて解説する

- 対象疾患, 対象患者層
- 薬理学的アプローチ
- 毒性学的アプローチ
- 実施タイミング
- 生殖毒性の各試験 (FEED, EFD, PPND) の戦略

生殖毒性評価戦略

■ 胚・胎児発生試験(EFD)の試験戦略

S5(R3)で追加される戦略

1. 総合的試験戦略の適用が可能
2. WOCBP(妊娠可能な女性)の臨床試験への組み込みに関する試験戦略の適用が可能

1. 総合的試験戦略の適用が可能

■ 適用の可能性が考えられる要因

- 患者層, 対象疾患
- 胎児への曝露
- 投与期間
- オンターゲット, オフターゲットの毒性メカニズム
- 非げっ歯類での試験の困難性
- FEEDやPPNDの情報がすでに大量に存在する
- サロゲートを用いたEFDの情報がすでに大量に存在する

in vitro, *ex vivo*, あるいは非哺乳類系等と*in vivo*試験を組み合わせたEFD評価シナリオを適用できる可能性がある

1. 総合的試験戦略の適用が可能

■ 基本原則

- ✓ 対象疾患, 特定の患者層など, ガイドラインで例示される特性を持つ薬剤については, 代替法を用いることによって本試験(Definitive study)が削減できる可能性がある
- ✓ それ以外の薬剤については, 胎児毒性が陽性的の場合に限りは本試験が削減できる可能性がある

■ 代替法の要件

- ✓ 実施施設において適切性基準をクリアーする必要がある
- ✓ *in vivo*試験で使用されるげっ歯類(ラット)あるいは非げっ歯類(ウサギ)の何れか, あるいは両方を予測できる系であることを示す必要がある

承認申請資料に代替法の結果を添付する場合、実施された代替法が適切性を示す報告書と試験計画書の添付が想定されている

適切性判断の一例

対照物質の選択

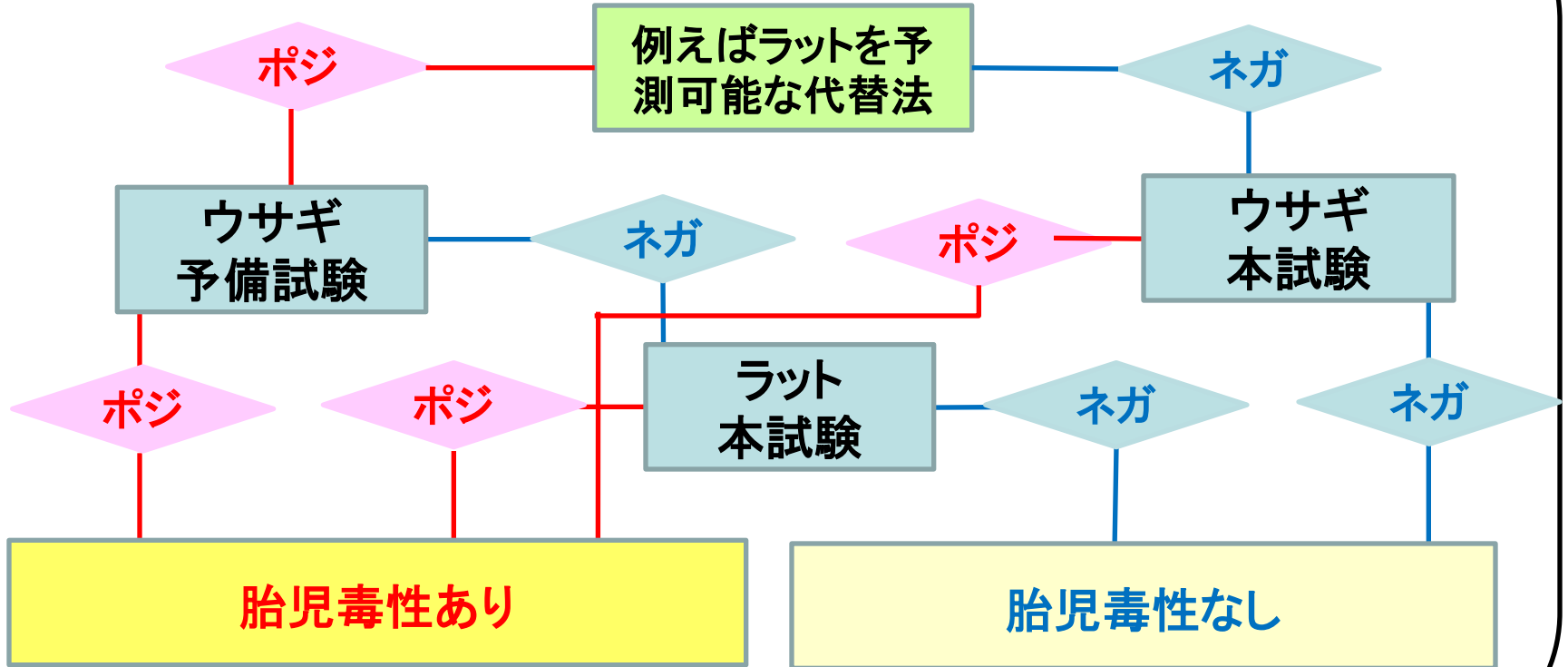
- 陽性/陰性対照物質は薬理作用, 化学構造クラス, 胎児毒性発現機序等を勘案したカテゴリーに分けられてリストが作成される
- 陰性/陽性対照物質をリストから選択する。たとえば少なくとも45化合物程度(陽性:陰性=2:1)
- 陰性対照は可能な限り陽性対照に対応したカテゴリーから選択
- 被験物質の特性を考慮した選択合理性が求められる

適切性基準

- 例えば, 一致率が80%以上

総合的試験戦略

生命を脅かすような疾患, 高齢者向け薬剤に適用可能なフローチャート案を単純化して例示した



本試験の削減の可能性

2. WOCCBP臨床試験組み込みに関する試験戦略

代替法と各EFD試験を組み合わせ、EFD本試験の実施時期を遅らせる戦略をとることを可能とする

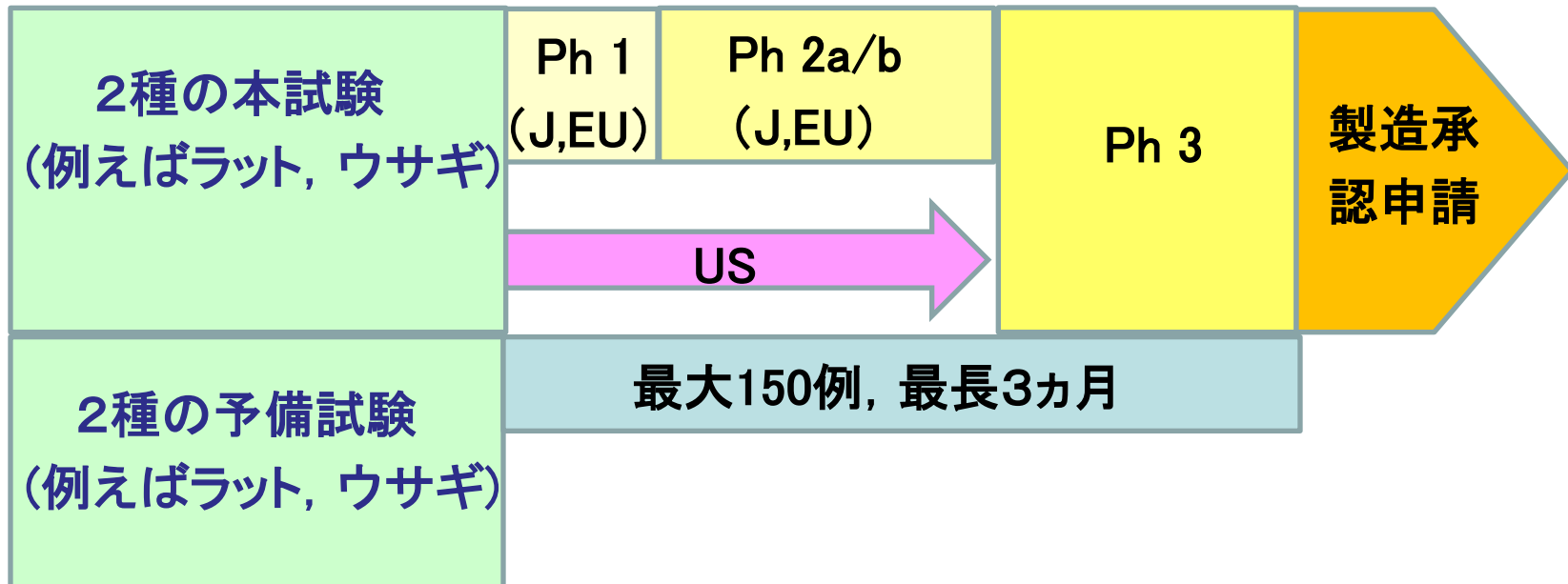
WOCCBP臨床試験組み込みに対する試験戦略への使用が議論されている各EFD試験

	EFD 本試験	pEFD(M3) 予備試験	sEFD 小規模試験
GLP準拠	○	×	○
胎児生存性所見	○	○	○
胎児外表検査	○	○	○
胎児内臓検査	○	○	○
胎児骨格検査	○	×	○

2. WOCCBP臨床試験組み込みに関する試験戦略

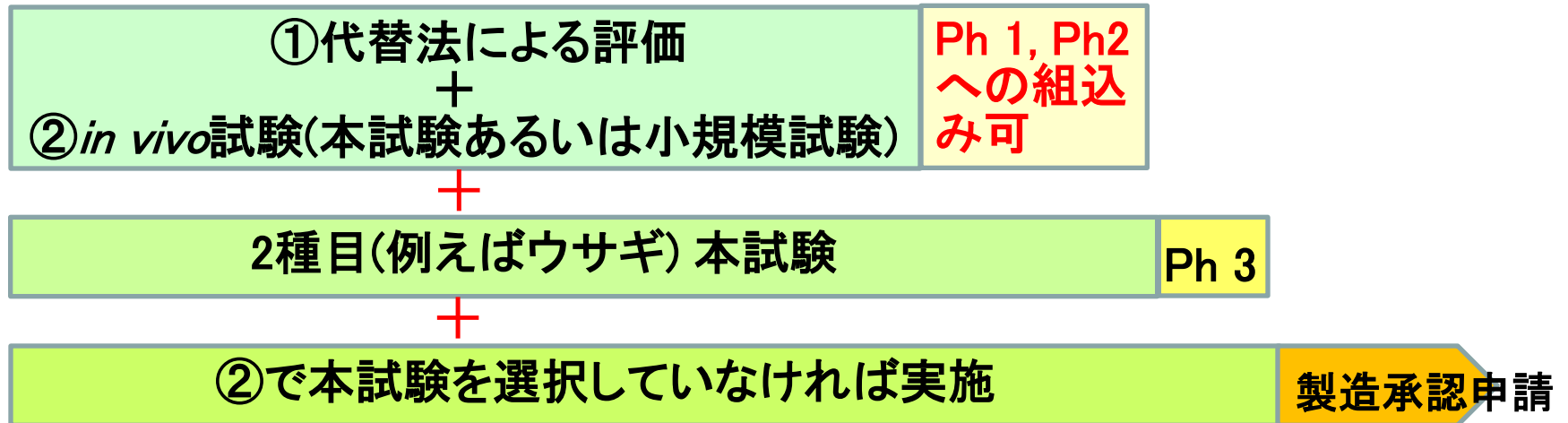
基本的なWOCCBPの組み込み

M3(R2)で述べられているWOCCBPを臨床試験に組み入れに要求されるEFDの実施要件

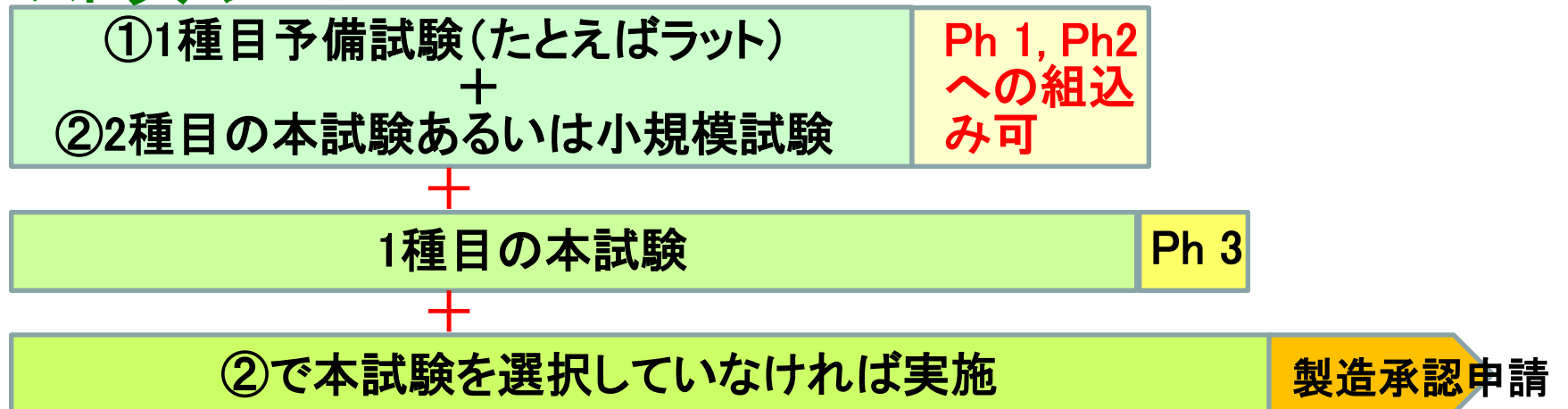


2. WOCPBP臨床試験組み込みに関する試験戦略

ストラテジーA



ストラテジーB



S5(R3) EWG 今後の予定

- 大阪会議で合意に至らなかった、あるいはレビューが終了していない事項については電話会議で協議し、Pre-step 1技術ドキュメントを完成
- モントリオール会議までにPre-step 1技術ドキュメントを各パーティーで確認
- モントリオールでの対面会議要望し、Step 1技術ドキュメントを達成する
- 2019年6月 ステップ4 ドキュメント
(EWG設立から4.5年)

ご清聴ありがとうございました