
S5(R3) Informal

医薬品の生殖発生毒性試験法(改訂)

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

1. リスボンInformal WG対面会議開催に至る経緯
2. ミネアポリス会議以後の活動
3. S5(R3)コンセプトペーパーの変遷
4. S5(R3)に向けて検討されるべき事項
5. S5(R3)に向けて解決すべき問題点
6. Steering Committee への提案, 結果

Informal WG(IWG) 対面会議開催に至る経緯



2010年 Tallinn会議

欧州がテストバッテリーへの代替法導入の提案（トピック化は見送り）

2013年11月9日, 10日 大阪会議 Safety Brainstorming Session

S5(2)生殖発生毒性ガイドライン改訂がトピック候補（提案団体JPMA, EMA, EFPIA, PhRMA）

2014年1月27日 欧州主導のドラフトコンセプトペーパー発出

2014年3月末 JPMAからドラフトコンセプトペーパーに対するコメント発出

2種目の削減と代替法導入に偏りすぎた内容に対して反論

2014年6月2～5日 ICHミネアポリス会議

IWG対面会議

ウサギ試験の必要性合意

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

⇒代替法データの収集に時間を要するとしてEWGの設立は見送り

2014年11月10～13日 ICHリスボン会議

IWG対面会議

EWG設立を目指してコンセプトペーパー改訂, SCへ再提案

ミネアポリス会議以後の活動

ラポーターからの各パーティーに代替法に関する基礎情報の 収集要請

- ✓ 実施状況
- ✓ 使用試験系(ゼブラ, EST, WEC, in silico 等)
- ✓ 系の組み合わせ戦略
- ✓ 陽性, 陰性対照物質のデータ収集状況
- ✓ 動物実験データに対する的中率
- ✓ 曝露量設定方法 など

JPMA加盟企業に対してアンケートを実施 (9~10月)

発生毒性試験の代替法に関する研究班 班会議 (11月4日)

アンケート結果を基にMHLW/PMDA/JPMAの意思を統一し,

リスボン会議でアンケート結果の概要を報告した

ミネアポリス会議以後の活動



今回日本から示したS5改訂に際して検討されるべき事項

(これまでと同様に現ガイドラインの改善と動物福祉代替法をメインに)

1.他のガイドラインとの整合性と現行ガイドラインの改善

- ・ M3で記載されているEFD予備試験を見直し, S5へ記載
- ・ M3で記載の最高用量設定の考え方(ヒト曝露量との倍率)を生殖発生毒性にも適用
- ・ 催奇形性が認められた薬物の試験削減の容認を抗悪性腫瘍薬以外にも拡大
- ・ S6で概要が述べられているNHPを用いた試験法を詳細にS5へ記載
- ・ 投与量設定にヒトの曝露情報の利用

2.使用動物の削減

- ・ 反復投与試験で生殖器に異常が認められない場合の雌雄ラットfertility試験の削減
- ・ 雄ラットfertility試験の反復投与試験への組み込み
- ・ ラットPPND試験を幼若動物を用いた安全性試験まで拡大する可能性
- ・ EFD試験に代替法を組み込みことによる使用動物の削減の可能性

EFD試験 : 胚・胎児発生に関する試験

PPND試験 : 出生前及び生後の発生並びに母体の機能に関する試験

S5(R3) コンセプトペーパー骨子の変遷

2014年1月 EU作成

- (1)ウサギ試験の廃止
- (2)代替法の採用

2014年6月 ミネアポリス会議

- (1)EFD試験への代替法組込み
- (2)それ以外の一般的事項

2014年11月 リスボン会議

- (1)他のガイドラインとの整合性
- (2)ヒトの曝露を考慮したリスク評価
- (3)試験の柔軟な組み合わせ
- (4)科学の進歩に基づいた推奨技術
- (5)EFD予備試験の洗練
- (6)代替法の利用

(1) 他のガイドラインとの整合性 — S6(R1), M3(R2), S9

- 他のガイドラインにはEFD試験についてそれぞれの観点から記載されているが、それらを統合した記載とする
- 他のガイドラインで推奨されるアプローチをS5にも適用
 - ✓ S9では、催奇形性のある抗悪性腫瘍薬は単一動物種での評価が容認されるが、S5では他にもこの考えが適合する適応症あるいは原則を検討する
 - ✓ M3で限定された臨床試験のために容認されたEFD予備試験が記載されているが、S5にこれを試験法として詳述する

(2)ヒトの曝露を考慮したリスク評価

- 生殖発生毒性試験の投与量設定にヒトの曝露データを利用
 - M3の反復投与試験で示されているのと同様にヒトの曝露量に対する安全係数や薬理作用などのエンドポイントによって最高用量を設定するガイダンス
- ヒトのリスク評価を考慮した動物種選択クライテリア

(3)試験の柔軟な組み合わせ⇒ ⇒ ⇒動物数の削減

- 各安全性試験の組み合わせオプションを増やす
 - 雌ラットfertility試験とEFD試験の組み合わせ
 - 雌ラットのfertility試験, EFD試験, PPND試験の組み合わせ
 - 雄ラットのfertility試験の反復投与試験への組み込み
 - ラットPPND試験のエンドポイントの追加(例えば幼若動物を用いた安全性試験)

(4)科学の進歩に基づいた推奨技術

- 妊娠動物における被験物質の曝露評価が研究結果の解釈にとって不可欠であることの記載
- ラットPPNDにおける生後の行動観察項目を現状の科学技術レベルに合わせた記載

(5)EFD予備試験の洗練

- EFD試験の最終のリスク評価を決定することができる条件
 - EFD予備試験で明らかな胎児の異常や死亡について影響が認められた場合、本試験(definitive EFD study)でさらに評価する必要がない程度に洗練された内容とするための検討

(6)代替法の利用

➤ S5(R2)の注6(哺乳動物以外の試験系の利用)を レギュラトリー受け入れ試験にまでステージアップ

現行ガイドラインの発効から20年の間, in vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験は、EFD試験のスクリーニングとして使用されてきており, 今日ではあらかじめ定義された評価方法に従えばレギュラトリーに受け入れられる可能性がある。ICH S5(R3)は, これらの試験がレギュラトリーに受け入れられるにはどのような条件が考慮されなければならないかをガイダンスとして提供する

- 哺乳類のEFD試験にin vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験等を併用することを推奨する
- 特定のin vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験を推奨することはない
- in vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験の開発とレギュラトリー受け入れを助けるperformance criteriaの設定する

S5(R3)に向けて解決すべき問題点

- 用量設定に関して、ヒト曝露量との適切な安全係数および他のエンドポイントについての合意
- ヒトに対するリスク評価を考慮した動物種選択のクライテリアの合意
- レギュラトリーに受け入れられるin vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験のためのperformance criteriaの設定
- EFD試験とin vitro, ex vivo, 非哺乳類in vivo試験を組み合わせる場合の試験戦略およびその試験戦略がレギュラトリーに受け入れられる条件

Type of Harmonization Action Proposed

S5(R2)の改訂

Proposed Timeline

EWG設立	4Q 2014
TCs等 ICH S5 (R3)の作業開始	1Q 2015
Step 2 合意	June 2017
パブリックコメント後のStep4合意	June 2019

(EWG設立から4.5年)

FDAが持ち帰りレビューを希望したため、コンセプトペーパーは承認されず、Expert WG設立の可否判断は2015年3月に実施予定のSC電話会議まで延期となった。

ご清聴ありがとうございました