
S5(R3) Expert Working Group

医薬品の生殖発生毒性試験法(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. ジャクソンビルEWG対面会議に至る経緯
2. ジャクソンビル会議での主な検討事項
3. S5(R3)EWG今後の予定

S5(R3)日本側メンバー

MHLW

堀本 政夫(T.L.)	千葉科学大学
真木 一茂	医薬品医療機器総合機構
関澤 信一	医薬品医療機器総合機構

JPMA

藤原 道夫(T.L.)	アステラス製薬株式会社
三分一所 厚司	第一三共株式会社
渡部 一人	中外製薬株式会社

ジャクソンビル EWG 対面会議開催に至る経緯

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
代替法データ収集等のタイムライン懸念でEWGの設立は見送り

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。全面改定案に対してSC
の一部から異論がありEWG設立は次回SCまで保留

2015年3月末SC

EWG設立と福岡での対面会議承認

2015年6月8～11日 福岡会議

全面改訂をゴールとするEWG対面会議。(Step1の技術ドキュメント作成を開始)

福岡会議 以後

電話会議実施 8月(規制当局のみ), 9月, 10月, 11月

2015年12月7日-10日 ジャクソンビル会議

EWG対面会議 でステップ1文書検討

S5(R3) 改定の方針と今回の主な検討事項

9 項目からなるワークパッケージを設定。順次討議してステップ1文書を作成する

1. スコープ(適用範囲)

2. 動物種を選択

3. 投与量の設定

4. 代替法による胚・胎児発生毒性評価が容認される基本原則

5. 試験の組み合わせ(生殖発生過程A-F, 予備試験の利用等)

6. 他の試験法(代替法など)

7. 胚・胎児発生毒性評価を目的とした総合的試験戦略

8. リスク評価の基本原則

9. ガイドラインの再構成

下線は本日報告する項目。なお、現在はステップ1技術文書作過程であるため、報告内容については今後変更が生じることをご承知おきください。

1. スコープ(適用範囲)

- 臨床開発途上および上市される医薬品の生殖発生毒性ハザードの特定とリスク評価をガイドする
- 適切なヒトのリスク評価戦略と試験デザインにおける推奨事項
- M3(R2), S6(R1), S9と連携し、いつ、どのような非臨床生殖発生毒性試験が必要かということに関して、導く

適用されるもの

新医薬品(バイオテクノロジー応用医薬品を含む), ワクチン
最終製剤中の新規成分

適用されないもの

細胞治療, 遺伝子治療, 組織加工製品

主な試験法(デザイン, 投与量設定, 動物種選択)のみが適用

進行がんのような重篤で生命を脅かす疾患に対する医薬品(S9適用薬)

2. 動物種を選択

基本的選択要因

- 生物学的な妥当性(リッターサイズ, 妊娠期間 等)
- ファーマコキネティクス, 代謝プロファイル(M3R2で述べられるようにヒトの主代謝物の曝露についても含む)
- 当該薬剤の薬効ターゲット発現, 薬物のターゲットへの親和性
- 当該薬剤の薬理活性が示される
- 標的選択性の高いバイオテクノロジー応用医薬品はS6(R1)に従う

➤ 一般的な動物種として

- ラット, ウサギ(EFDの2種目として)

➤ その他の動物種として

- マウス, ミニブタ, NHP(特にバイオテクノロジー応用医薬品)

➤ 適切に選択された他の種あるいは試験系の使用も容認

- 病態モデル, 遺伝子改変動物, *in vitro*, *ex vivo*, non-mammalian *in vivo* models等
- 薬理ターゲットを持つ動物が存在しない場合, サロゲートの利用も考慮し, 討議継続。

3. 投与量の設定

適用される医薬品

低分子化合物及びバイオテクノロジー応用医薬品

投与量設定のアプローチ

1. 基本原則からの設定

- 適切に実施された試験(投与量設定試験, 予備試験等)の情報から設定する

2. 別の情報から設定することも可能

- 反復投与試験の情報(体重, 標的臓器毒性, 過度の薬理作用)
- ヒト臨床曝露量との比
選択性が高いバイオテクノロジー応用医薬品等は10倍 [S6(R1)参照]
低分子医薬では25倍を目安と考えることを容認

3. 低分子化合物におけるリミット(基本的に1g/kg)

4. 曝露の飽和

5. その他, ケースバイケースなアプローチ

7.総合的試験戦略 (Integrated testing strategies for EFD)

胚・胎児発生リスク評価について, *in vitro*, *ex vivo*, ゼブラフィッシュ試験等と一つ以上の*in vivo*試験を組み合わせる評価
⇒ 哺乳類試験の削減, 動物数の削減, 評価期間の短縮

戦略のイメージ

代替法, 予備試験, 本試験を組み合わせる試験戦略のフローチャートを作成し, 胚胎児発生リスクを評価する

例えば, 1種目の代替法/動物の結果を起点とするフローチャート



当該薬剤の対象疾患, 患者

- 対象疾患 重篤な疾患
- 対照患者層 高齢者, 重篤/致命的

当該薬剤の薬理学的, 生物学的特性

➤ 薬理学(毒性学)情報

- 薬効ターゲットに関連した胎児毒性ハザードが明らかにされている
- 同一薬効ターゲットの薬剤で胎児毒性リスクが示唆されている(メカニズムが証明されるような場合には*in vivo*試験が要求されない場合もあり得る)
- 実験動物における薬効ターゲットの存在

➤ 薬物動態情報

- 動物での曝露がヒトの臨床での曝露を超えないような場合
- ヒトの臨床での全身曝露が著しく低い場合

総合的試験戦略のシナリオ

総合的試験戦略が考慮される要因を基にシナリオ（フローチャート）が数多く提案され，検討，修正されつつある

- 対象患者が高齢者に限定される場合
- 対象患者が致命的/重篤な状態である場合
- 適切な動物種が2種以上存在する場合
- 適切な動物種が1種しか存在しない場合
- 適切な動物種が存在しない場合
- その他の場合（例えば）
 - 抗生物質：投与期間が短く，適切な動物が限定される
 - 麻酔薬：単回，短時間投与
 - ヒト全身曝露が著しく低い
 - ハイブリット薬剤（ADC）
 - オフターゲット毒性が否定的なバイオテクノロジー応用医薬品
 - ターゲットが胎盤/胚・胎児に存在しない
 - ノックアウト動物の確かな情報がある

S5(R3) EWG 今後の予定

- 引き続き各ワークパッケージをEWG電話会議で検討
(6週に1回開催)
- 次回会議での対面会議要望(7-8日間要望)
- 課題ごとや地域ごとにサブグループTCを実施して加速化をはかる
- 2017年6月 ステップ2aドキュメント
- 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