

第36回 ICH 即時報告会

ICH S5 (R3) 医薬品の生殖毒性試験法(改定)

ICH S5 (R3)トピックリーダー

千葉科学大学 危機管理学部

動物危機管理学科

堀本 政夫

2017年6月30日

現行ICH S5(R2)ガイドライン全面改定決定までの経緯

現行のICH生殖発生毒性試験法ガイドライン
S5(R2)は作成後15年以上経過



新しい知見に基づき主に以下の内容を反映した
改定ガイドラインS5(R3)の作成を提案

- (1)他のICHガイドラインとの整合性
- (2)ヒトでの曝露を考慮したリスク評価
- (3)試験の組み合わせの拡大
- (4)科学の進歩に基づいた評価法
- (5)EFD予備試験の活用
- (6)代替法の利用

2015年3月
全面改定決定
(EWG設立)

全面改定決定（EWG設立）以降の経緯

1. Expert Working Group **福岡会議**（2015年6月）
 - ✓ GL案作成に着手
2. Expert Working Group **ジャクソンビル会議**（2015年12月）
 - ✓ GL案全体像について議論
3. Expert Working Group **リスボン会議**（2016年6月）
 - ✓ GL案の項目別の内容確認のほか、以下の事項について合意
 - ✓ 曝露量に基づく高用量の設定
 - ✓ 代替法の受け入れ基準に関する基本的な考え方
 - ✓ 小規模胚・胎児試験を実施した場合の胚・胎児試験の実施時期
4. Expert Working Group **大阪会議**（2016年11月）
 - ✓ GL案項目別の記述内容の詳細確認のほか、以下の事項について合意
 - ✓ 最高投与量としての妥当な臨床曝露量比
 - ✓ 生殖発生毒性試験データの解釈
 - ✓ 代替法を含めた生殖発生毒性評価における試験戦略
 - ✓ 骨格変異のリスク評価
5. Expert Working Group **モンリオール会議**（2017年5月）

ICH S5(R3) モントリオール会議 出席者の構成

EU	2名	BIO	1名
FDA	3名	TFDA (台湾)	1名
MHLW/PMDA	4名	TGA (オーストラリア)	1名
EFPIA	4名	MFDS (韓国)	1名
PhRMA	4名	Anvisa (ブラジル)	1名
JPMA	3名	SFDA (サウジ)	1名
Health Canada	1名		
SwissMedic	1名		
		14団体	28名

改定ICH S5(R3)ガイドライン案の基本構成

TABLE OF CONTENTS	
1	SCOPE OF THE GUIDELINE (ガイドラインの適用範囲)
2	INTRODUCTION & GENERAL PRINCIPLES (緒言、一般原則)
3	STRATEGIES FOR REPRODUCTIVE TOXICITY ASSESSMENT (生殖毒性評価のための戦略)
4	TEST SYSTEM SELECTION (試験系の選択)
5	DOSE LEVEL SELECTION, ROUTE OF ADMINISTRATION AND SCHEDULE (用量選択、投与経路、スケジュール)
6	DESIGN AND EVALUATION OF IN VIVO MAMMALIAN STUDIES (哺乳類を用いたin vivo試験のデザインと評価)
7	PRINCIPLES OF RISK ASSESSMENT (リスク評価の原則)
8	ENDNOTES (注)
9	ANNEX (補遺)

ICH S5(R2) → ICH S5(R3)における主要な変更点

➤ ガイドラインの基本構成について

生殖発生毒性評価に関する考え方や試験戦略がメイン、具体的な試験方法やデザインは補遺(Annex)に記載

➤ 曝露量に基づく高用量設定について

その用量での曝露量が最高臨床推奨用量における曝露量の25倍となる用量を高用量設定の基準とすることが可能

➤ 生殖発生毒性評価戦略について

一定条件下で発生毒性評価(EFD)の本試験の実施時期の延期または省略が可能

➤ 代替法について

一定条件下で使用を容認

モントリオール会議における主要な論点

ICH S5(R3) モントリオール会議での進捗

■ 各地域からのコメントを受けての改定作業

1. *Enhanced pEFD** 試験の位置づけ, 名称, 動物数等
*最終案で 前回報告の *streamlined EFD* から名称変更
2. EFD本試験の実施時期を遅らせる戦略再討議
3. EFDの代替法を組み込んだフローチャートの見直し
4. 代替法のガイダンス

■ 代替法認定用の対照物質リストのさらなる充実

1. 発生毒性 (EFD) 試験の種類、相違点等

試験戦略に使用する各EFD試験

	<i>Definitive EFD</i> 本試験	<i>Preliminary EFD</i> (<i>pEFD</i>)* 予備試験	<i>Enhanced pEFD</i>
GLP準拠	○	×	○
動物数/群	16**	6***	≥8***
試験群	4	4	4
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	○	×	○

* ICH M3(R2)に記載

** Minimum no. of litters

*** No. of pregnant animals

2. EFD本試験の実施時期を遅らせる戦略再討議

代替法と各EFD試験を組み合わせることで、

1. EFD本試験の実施時期を遅らせる戦略をとることが可能
2. 一定条件下でEFD本試験の実施を省略することが可能

開発ステージ 

アプローチ	WOCPBの条件付き組入れ(最大150人、最長3か月)	WOCPBの無条件での組入れ—第Ⅲ相前まで(第Ⅱ相a/bをサポート)	WOCPBの無条件での組入れ—製造販売承認申請前まで(第Ⅲ相をサポート)	製造販売承認申請時
A	第1種目のEFD (<i>enhanced pEFD or definitive EFD</i>) + Qualified 代替法		第2種目の <i>definitive EFD</i>	第1種目の <i>definitive EFD</i> (未実施の場合)
B	第1種目のpEFD + 第2種目のEFD (<i>enhanced pEFD or definitive EFD</i>)		第1種目の <i>definitive EFD</i>	第2種目の <i>definitive EFD</i> (未実施の場合)
ICH M3	2種 <i>pEFD</i>	2種 <i>definitive EFD</i>		

3. EFDの代替法を組み込んだフローチャートの見直し

代替法と各EFD試験を組み合わせることで、

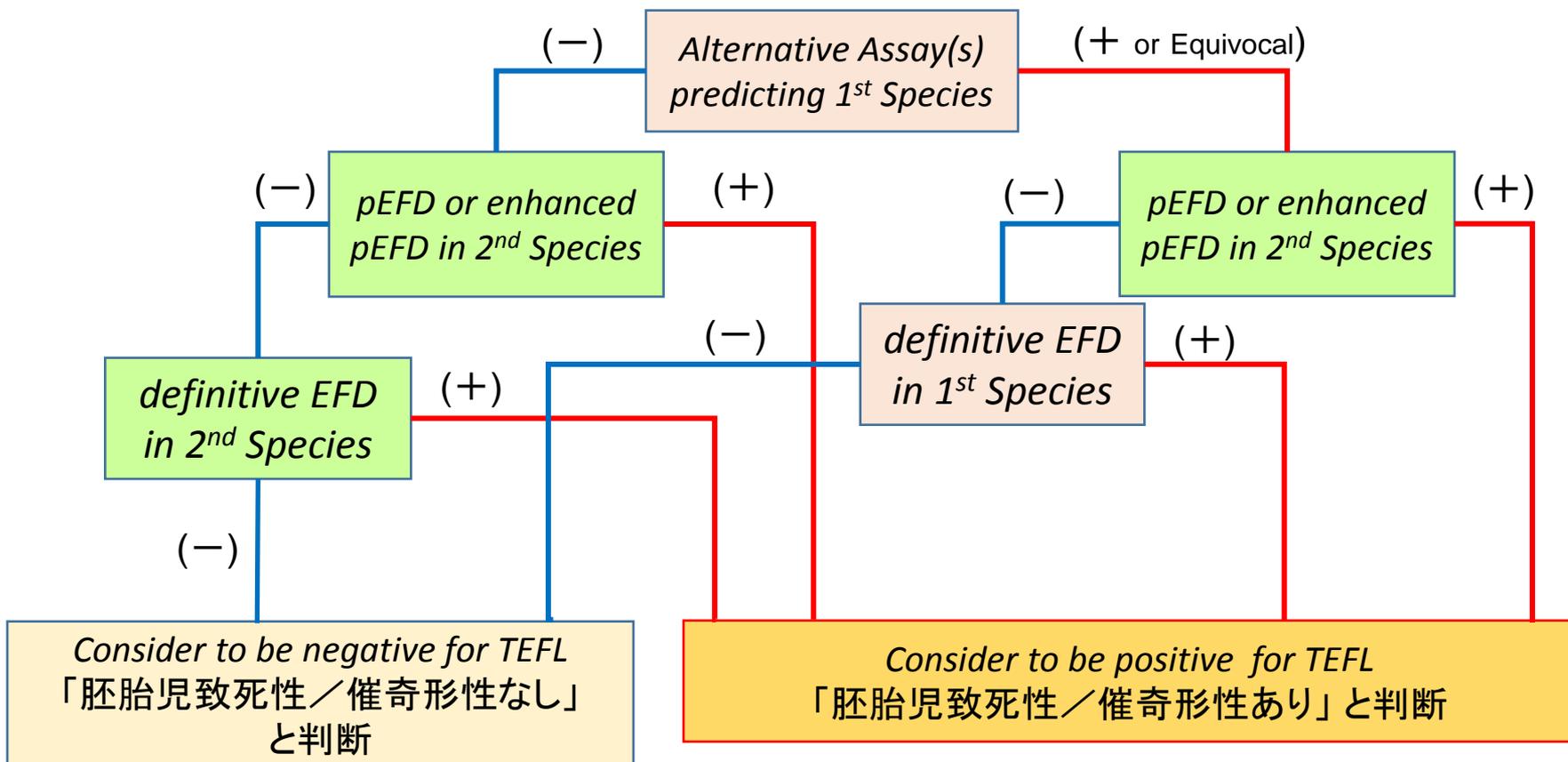
1. EFD本試験の実施時期を遅らせる戦略をとることが可能
2. 一定条件下でEFD本試験の実施を省略することが可能

■ EFD本試験の実施の省略が考えられる要因

- 特定の患者集団又は疾患を対象に開発している(後述)
- 胎児への曝露量が限られている
- Mechanism of action等に基づきEFDに関する毒性メカニズムが明らかである
- 臨床における投与期間が限られている
- EFD試験の実施が困難である

3. EFDの代替法を組み込んだフローチャートの概略

例: *Late-life Onset* の疾患に対する薬剤のような場合



+ : Teratogenic and or embryofetal lethal (TEFL) 陽性
- : TEFL 陰性

本試験の削減の可能性

4. 代替法のガイダンス

■ 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, 胎児毒性が陽性の場合に限り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(=Qualified)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

4.代替法のガイダンス

承認申請資料に代替法の結果を添付する場合、実施された代替法の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

適切性基準の一例

対照物質は追加で募集

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。例えば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

代替法認定用の対照物質リストのさらなる充実

本リストは9.Annexに掲載されるので今後の改訂も可能
さらに継続的に増補改訂する方策を追加した

- ☞ 対照物質リストへの追加化合物を募集する文書を8.ENDNOTES
に記載
- ☞ 対照物質リストの記載例を 9.Annex に追加

■ 対照物質リストの候補化合物として必要な情報

- 名称、化学構造、カテゴリー分類、CAS登録番号
- 情報の出典
- 非臨床試験で認められた催奇形性・胎児致死性の詳細及び認められた動物種
- LOAEL(任意)及びNOAELにおける曝露量(Cmax又はAUC)

今後、パブリックコメントにて継続的に募集

S5(R3) EWG 今後の予定

- 2017年6月中を目処にStep 1技術ドキュメントを完成、サインオフ
- 2017年7月以降にパブリックコメント
- 2019年6月 Step 4 ドキュメント
(EWG設立から4.5年)