
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) Expert WGトピックリーダー
藤原道夫

本日の内容

1. 福岡Expert WG対面会議開催に至る経緯
2. ワークパッケージと福岡会議での主な検討事項
3. 今後の予定

S5(R3)日本メンバー

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

福岡 Expert WG 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)改訂がトピック候補（提案団体JPMA, EMA, EFPIA, PhRMA）

2014年6月2～5日 ICH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 ICH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設立の決定は次回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 ICH福岡会議

EWG対面会議がスタート（Step1の技術ドキュメント作成を開始）

ワークパッケージと福岡会議での主な検討事項

S5(R2)を全面改訂するにあって、ワークパッケージとして設定し、ステップ1の技術ドキュメント作成に着手

1. 適用範囲
2. 動物種を選択
3. 投与量の設定
4. 代替法による胎児毒性評価が容認される基本原則
5. 試験の組み合わせ
6. 他の試験法(代替法)
7. 胚・胎児発生リスク評価を目的とした、従来のin vivo試験と代替法を統合した総合的試験戦略
8. リスク評価の基本原則
9. ガイドラインの構成

適用範囲(Scope)

S5(R3)ガイドライン

- 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
- 試験デザインだけでなく適切なリスク評価戦略における推奨事項を提供する
- 開発に際して、いつ、どのような生殖発生毒性試験が必要かということについては M3(R2), S6(R1), S9を参照すべきである

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

試験法のみ適用されるもの

進行がんのような重篤な疾患に対する医薬品(S9に記載)

動物種を選択

選択要因についての論議

- ✓ 哺乳類
- ✓ 反復投与試験など，他の毒性試験に使用していた種のほうがよい
- ✓ 生殖生理学的にヒトと類似しているべきである
- ✓ 薬理作用が発現すべきである
- ✓ 現実的な側面も重要(各動物のAdvantage, Disadvantageの比較表作成)
- ✓ NHPは他に適切な動物種が選択できない場合

EFDの動物種数(二種目)についての論議

- ✓ 1種目でポテンシャルを特定した場合には2種目が必要かどうか？
- ✓ S6の考えを取り入れるか？(1種で催奇形性が認められた場合，2種目の実施は必要ない)
- ✓ しかし，1種で胎児毒性のポテンシャルがみつからない場合にはもう1種は必要

投与量の設定

現状の科学レベルに合った投与量設定要件を論議した

最高投与量の論議

- ✓ ごく軽度の毒性の発現(現行S5)
- ✓ 曝露の飽和(現行S5)
- ✓ 最大容量(MFD)の概念(現行S5)
- ✓ バイオテクノロジー応用医薬品の場合の薬理作用の飽和(S6)
- ✓ 曝露量(M3)
 - 数10倍の安全域を催奇形性でも容認できるのか？
 - ヒトの曝露量は親化合物+活性代謝物でもよいか？
 - 反復投与試験では通常AUCを基に算出するが、催奇形性を評価する場合にはC_{max}が重要である

HESIデータベース等で高用量の倍率設定に有用なデータを解析し、催奇形物質検出に必要な倍率について調べる

試験の組み合わせ

JPMA/MHLWからの提案骨子

- ✓ Fertility試験: 反復投与試験で雌雄生殖器, 内分泌臓器に異常が認められない場合には, 13週あるいは26週試験において投与2週を超えた時点から別に準備した2週以上投与した雌と交配させる。その場合, 高用量群と対照群だけで許容される。
- ✓ 予備試験(内臓検査, 骨格検査含む)で催奇形性が示されない場合には, PPND試験の最高投与群だけに妊娠末期解剖群を追加し, EFD試験で規定されている胎児検査を実施し, EFD本試験の代わりとする。
- ✓ 予備試験(内臓検査, 骨格検査含む)で催奇形性が明らかになった場合にはEFD本試験を求めない。
- ✓ PPNDのF1交配検査の省略

継続審議となっている。

予備試験, PPNDのF1生殖能のマーカ-については継続調査

他の試験法

現状で代替法として挙げられている試験法

- ✓ マウス, ヒトのES細胞を用いる試験 (EST)
- ✓ ラット全胚培養 (WEC)
- ✓ ゼブラフィッシュ試験 (ZET)

代替法に関するコンセンサス (論議中/検討継続)

- ・ 現行ガイドラインに記載されている試験にそのまま代わるものではない
- ・ 特定の代替試験法を推奨する状況ではない
- ・ in vivo試験を含む生殖発生毒性試験のリスク評価中の一部を担う可能性はある
- ・ 規制当局に提出するデータとするには満たすべきクライテリア
- ・ を設定する必要がある

総合的試験戦略:

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, 予備試験などを統合し, 本試験, 二種目の試験を省略を可能とする試験戦略

総合的試験戦略が許容されるために考慮される事?(論議中) 薬理学情報

- ・薬効ターゲットに関連したノックアウト, トランスジェニック動物によって催奇形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催奇形性リスクが示唆されている

ファーマコキネティクス情報

- ・動物での曝露が低く, ヒトで高い場合など

毒性情報

- ・類薬情報として催奇形性が示唆される

総合的試験戦略(続き)

総合的試験戦略が許容されるために考慮される事？(続き)

薬剤特性

- ・バイオテクノロジー応用医薬品のように選択できる動物種が限定, あるいは存在しない薬剤
- ・硝子体内投与薬剤のように患者の全身曝露レベルが著しく低いことが証明され, 胎児への移行がほとんどないと判断される薬剤
- ・それぞれの催奇形性リスクが評価済みのハイブリッド薬剤
(例: 抗体+ADC)
- ・胎児移行性が考えられない薬剤(ある種の抗体)
- ・薬理作用を示す動物が一種しかない薬剤

その他考慮される点

- ・適用疾患, 患者層, 用法
- ・S9,S6など他のガイドラインの適用可能性

PhRMAとEMAが提案した総合的試験戦略が 許容される条件案

- メカニズムから胎児毒性が強く予想される薬剤
- 重篤な疾患を対象とする薬剤（進行性のがん等）
- 重篤な患者層を対象とする薬剤（いわゆるlife threateningな患者層を対象）
- 患者層が高齢者に限定される薬剤

さらなる検討が必要

S5 EWG 今後の予定

- ワークパッケージの各検討項目についてEWG電話会議を1カ月に1回程度開催. ドラフト作成開始
- 次回ジャクソンビル会議での対面会議を希望
- 2016年6月ステップ1 文書
- 2017年6月ステップ2 文書
- 2019年6月ステップ4 文書 へのパブリックコメントの組み込み

ご清聴ありがとうございました