

Safety Brainstorming Session

日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会
安全性専門部会コーディネーター
中村和市

大阪会議に至るまでの経緯

- 2012年11月：運営委員会会議（サンディエゴ）
 - Safety Brainstorming Groupの編成承認
 - 新規ガイドラインの提案や既存ガイドラインの改訂
 - トレーニング
 - 以後、Safety Recommendation Working Group に名称変更
- 2013年4月：運営委員会（電話会議）
 - FDAによるSafety Discussion Groupの設置提案
 - 動物実験代替法だけの議論に特化したグループ
 - 厚労省、製薬協は反対
- 2013年6月：運営委員会会議（ブリュッセル）
 - 特定の機能がないDiscussion Groupの是非
 - 結局、Safety Brainstorming Session 編成へ
 - ICHの将来戦略計画も含めた議論も
- Safety Brainstorming Session としての活動
 - 2013年10月31日：電話会議
 - 2013年11月9日（土）、10日（日）：対面会議（大阪）

Safety Brainstorming Session

活動の概略



- 電話会議（2013年10月31日）
 - － 各団体から事前に提案されたトピックスについて概略説明
 - 不明確な点に関する質問のみで、特段の議論はせず
- 対面会議（大阪、2013年11月9、10日）
 - － 1日目：提案団体からの発表と議論
 - － 2日目：ランキングと運営委員会発表資料作成
 - ランキングの方法
 - － 参加全団体が優先順位をつけたうえで、5つのトピックスを選定
 - － 優先順位1位に5ポイント、以下4、3、2、1ポイント付与
 - － ICH主要6団体の合計ポイントをもとに順位づけ

提案された全16トピックス（提案団体）



1. Regional harmonization of implementation of existing ICH S guidelines (EFPIA, PhRMA)
2. ICH S9 implementation issues (PhRMA)
3. Gathering of toxicology data from early animal efficacy models (FDA)
4. Microsampling (EFPIA)
5. Drug interaction studies (JPMA)
6. ICH S7B QT interval prolongation in relation to the E14 guideline (IGPA)
7. ICH S5 reprotoxicity (JPMA, EMA, EFPIA, PhRMA)
8. Endocrine disruption potential of drugs (IGPA)
9. Nonclinical safety study for pediatric drugs (JPMA, PhRMA)
10. Nonclinical safety evaluation of vaccines (JPMA)
11. Safety requirements for oligonucleotide-based pharmaceuticals (JPMA, EMA)
12. Skin sensitization testing (EMA)
13. Environmental risk assessment of pharmaceuticals (JPMA)
14. Good Laboratory Practice (JPMA)
15. Nonclinical support of combination (bio) products (Biotech)
16. Immunogenicity in animal studies (Biotech)

製薬協からの提案トピック



1. S5(R3): Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male
 - 胚・胎児試験における第2種(ウサギ)試験の必要性の検討
 - 代替法 (zebra fish、*in vitro*、*in silico*) の取り込みの可能性検討など
2. Drug Interaction Studies
 - 今年度中には、本邦ガイドラインも改訂される見込み
 - 予測の定量的評価などの面で調和が望まれる
3. Nonclinical Safety Study for Pediatric Drugs
 - 動物種、投与量設定、投与期間設定に関する考え方の調和
 - 生殖発生毒性試験との関係整理
4. Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals
 - EUと米国ガイドラインの間には一部不調和あり
5. Good Laboratory Practice
 - 病理組織標本のピアレビュー、被験物質の試験成績書などの課題
 - GLP適合性調査の調和と評価結果／試験データの相互受け入れ
6. Nonclinical Safety Evaluation of Vaccine
7. Nonclinical Safety Evaluation of Nucleic Acid Drugs
 - 治療用ワクチン、核酸医薬品の開発が進むなか、ガイドラインの必要性も増してきている

製薬協からのトピックス提案にあたって

- ICHにおける更なるグローバル化
 - 日米EU、Health Canada、Swissmedic
 - BRICS、韓国、台湾、シンガポール
- Safety 領域におけるこれまでの日本の貢献
 - トピックス提案
 - データ調査、試験法確立
- 画期的医薬品の創出国としての日本の立ち位置
 - ICH創始国というだけでは...
 - 引き続き、積極的な発言・発信

運営委員会へ提案されたトピック候補 (獲得ポイント順)

1. ICH S9: Q&A 作成(27ポイント)
 - ICH S9 の実効性の課題として
 2. ICH S5(R2): ガイドライン改訂(22ポイント)
 - データ集積と解析
 3. マイクロサンプリング: ICH S3A (トキシコキネティクス) Q&A作成(22ポイント)
 4. ICH S7B/E14 :
まずはS7B Q&A 作成後、S7B/E14 の M ガイドラインへ置き換え(11ポイント)
 5. 小児用医薬品開発のための非臨床安全性評価
新規ガイドライン作成(10ポイント)
- 上記以外にセッション会議全会一致で合意された事項
- Safety 領域トピックスの実効性強化

ICH S9: 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン Q&A

- 提案団体: PhRMA
 - FDA、EMA、EFPIA からの強い支持、JPMA は支持せず
- S9 ガイドラインの曖昧性
 - 行政当局と業界との解釈が分かれる
- 解釈が分かれる点
 - 反復投与毒性試験がげっ歯類のみで良い場合
 - 進行がん以外が適応の場合(適用拡大を含む)
 - 長期毒性試験: 6カ月の必要性
 - がん原性試験の必要要件
 - 幼若動物を用いた試験の必要性
 - 回復性(病変の広がりと重篤度、再生能)試験のあり方
 - 重篤あるいは生命を脅かす疾患ではあるが、長期生存が望める場合の非臨床試験のあり方

ICH S5(R2): 医薬品の生殖発生毒性 試験に係るガイドライン 改訂

- 提案団体: JPMA、EMA、EFPIA、PhRMA
 - 各団体から幅広い支持
- 改訂すべき点
 - Tallinn 会議(2010年)でも議論
 - 団体間で共通認識
 - In vitro 試験の活用、一方で限界
 - ウサギを用いた胚・胎児試験の位置づけ
- 課題
 - アンケート調査
 - ラットとウサギの胚・胎児試験結果の比較
 - HESI DART Committee、JPMA では実施
 - In vitro 試験法のバリデーション

マイクロサンプリング

ICH S3A:トキシコキネティクス(毒性試験における全身暴露の評価)に関するガイダンス Q&A



- 提案団体: EFPIA
 - 広い支持獲得
- ICH S3A:トキシコキネティクスに関するガイダンス

「コンコミタントTKは、主試験における全ての動物または代表的な動物、あるいは特別に設定したサテライト群のいずれについて実施してもよい。通常、大きな動物を用いる試験では、TK データを得るための試料は主試験の動物から採取できるであろうが、小動物(げっ歯類など)では、サテライト群が必要となるかもしれない。」
- 目的の妥当性と技術的な課題
 - 毒性所見と曝露の直接的な関連性の検討
 - サテライト群の削除: 動物福祉
 - 採血時のストレス軽減: 動物福祉とデータの信頼性向上
- 技術的課題と普及に向けた活動
 - 日本の得意分野(採血手技と微量分析)になることを期待

ICH S7B: ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価



- 提案団体: IGPA
 - 大きな支持獲得にはならず
- E14「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」
 - QT/QTc評価試験 (thorough QT/QTc study)
「非臨床試験の成績などによっては、この種の試験を行う必要性は軽減される可能性がある」
- S7Bには、「軽減される」具体的なデータ要件の記載なし
- 非臨床、臨床Phase I、TQT 試験データ相関性の検討必要
- 今後の対応提案
 - 当座、S7B Q&A作成
 - 長期的にはS7BとE14の統合 (Mトピック)

小児用医薬品開発のための非臨床安全性評価 (新規ガイドライン)

- 提案団体: JPMA、PhRMA
 - 優先順位は低いが、強い反対はなし
- 3極にガイドラインあり
 - 必要性和試験デザインについて合意は不十分
- 現状での問題点
 - 試験実施の意義が定かでない場合でも、いたずらに要求されていないだろうか
 - 非臨床試験(成獣)と臨床試験(成人)データの活用
 - 開発や添付文書における位置づけが曖昧
- 今後の対応提案
 - 調和ガイドラインの作成
 - E11 の改訂タイミング考慮

Safety 領域トピックスの 実効性強化に向けた提案

- 現状での問題点
 - ガイドライン中、解釈が分かれる部分がある
 - 課題の定期的な抽出法が整っていない
 - 定期的なトレーニングの仕組みがない
- 対応提案
 - ICH 事務局を通じた定期的なコメント収集
 - ICH 6団体の専門家によるコメントの分析
 - Q&A、ガイドライン改訂
 - トレーニング資料の作成
 - ICH の枠組み内でのトレーニング
 - 非ICH国も含めて

運営委員会における議論

- 各トピックの優先順位の明確化
 - セッションとしては、得票ポイントの多い順
 - 運営委員会としては、別途優先順位づけを求めた
- 運営委員会における今後の対応
 - 運営委員会が、各トピックについてコンセプトペーパー等の提出を求めたうえで採用を決める意向
- ICH S7B/E14 に関しては継続審議
 - ICH E14 Q&A作成が終了し、E14 Implementation Working GroupがDiscussion Groupへ移行
 - E14 Discussion Groupでの議論も見極め、S7Bの扱いを検討