

<本日のAgenda>

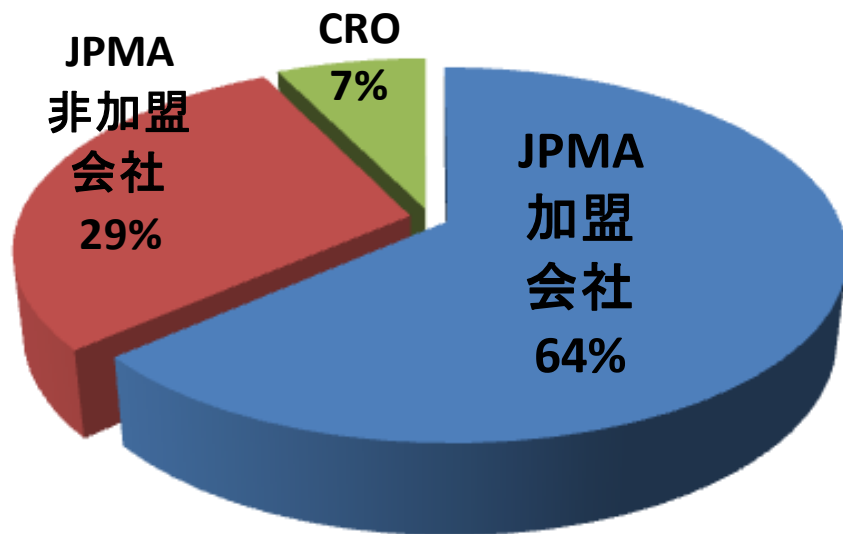
座長：小野寺 博志
渡部 一人

PMDA 毒性領域
JPMA ICH EWGメンバー

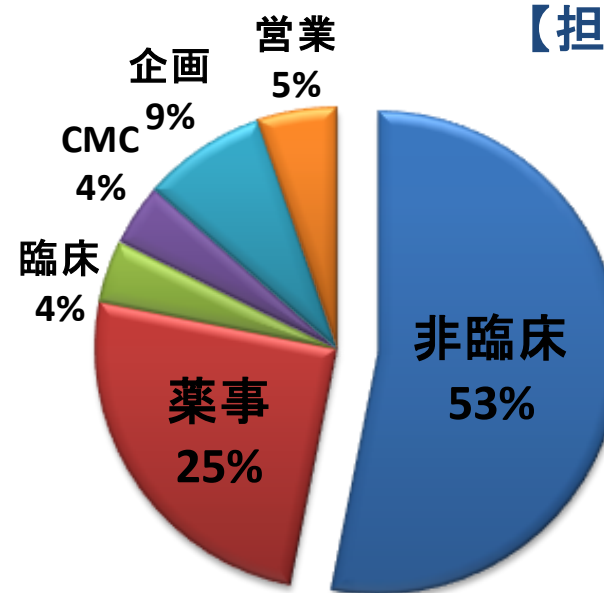
13:30~13:35	主催者挨拶	岸 倉次郎
13:35~14:00	ICH S6(R1)経緯と今後の期待	渡部 一人
14:00~15:00	ICH S6(R1)の内容と留意点	
	PMDA ICH EWGメンバー	真木 一茂
15:15~16:00	質疑応答・自由討論（事前質問含む）	

多数の皆さんに参加して頂き、ありがとうございます

【参加予定者(96名)】



【担当部門】



ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議) 3Rの推進



ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS
S6(R1)

Parent Guideline dated 16 July 1997

Current Step 4 version

Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

Step 5 和訳文書, 鋭意作成中



PART I:

PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS
ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached Step 4 of the ICH Process at the ICH Steering Committee meeting on 16 July 1997, this Guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

PART II:

ADDENDUM TO S6

PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS
ICH Harmonised Tripartite Guideline

Having reached Step 4 of the ICH Process on 12 June 2011 and been incorporated in the parent Guideline at the end of June 2011, this Guideline is recommended for adoption to the three regulatory parties to ICH

Preamble:

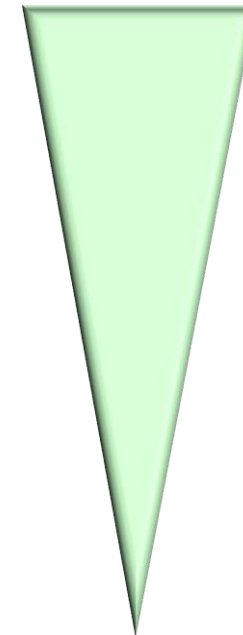
This addendum should be read in close conjunction with the original ICH S6 Guideline. In general the addendum is complementary to the guideline, and where the addendum differs from the original guideline, the guidance in the addendum prevails.

ICH Safety ガイドライン改訂のコンセプト

- ✓ **動物福祉・愛護(3R)の観点を重視する**
 - 必要性の少ない独立した試験や繰り返し試験の削減
 - 実施時期の見直し => 開発中止時に無駄になる試験の排除
 - 適切なレジメや最高用量の明記 => 無用な苦痛の軽減

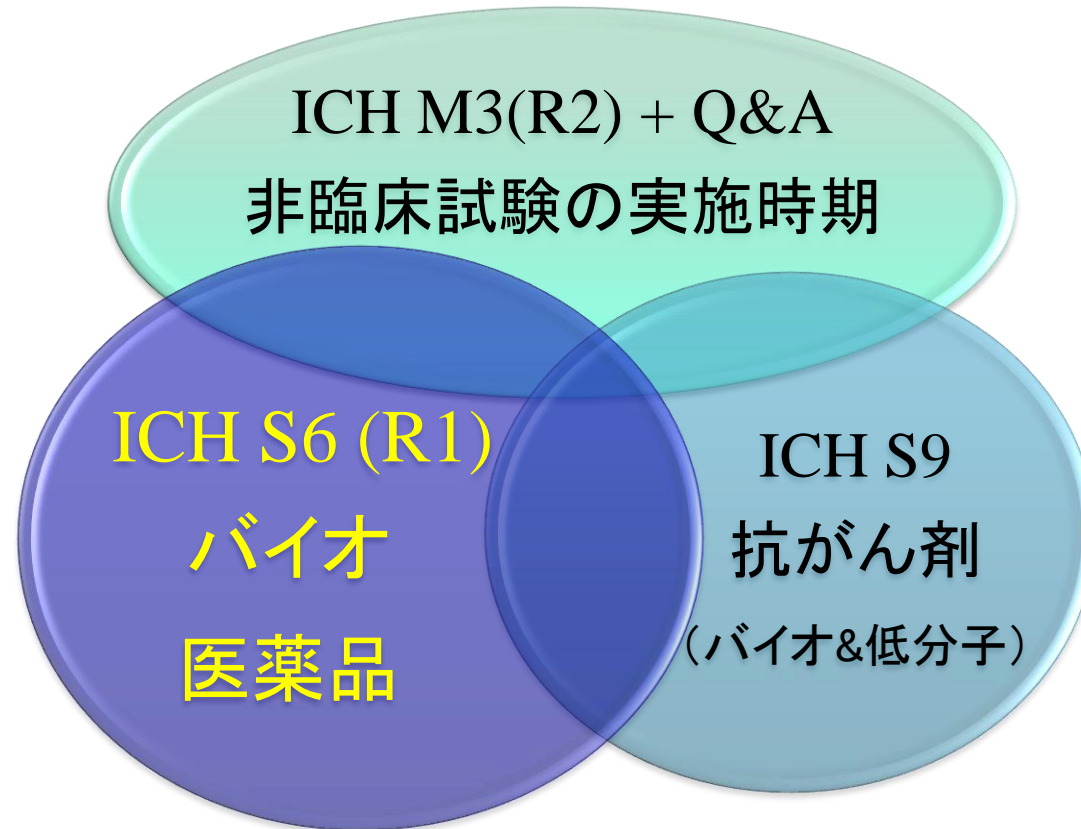
- ✓ **現行ガイドラインの不一致／各極の温度差を解消する**
 - 生殖発生毒性, 反復投与毒性, がん原性など
 - 革新的な医薬品(バイオ他)の適切な評価法

- ✓ **より効率的な臨床開発を推進する**
 - 早期探索的臨床試験への対応



- 科学的に最も効果的で適切な規模の試験を追究する (Scientific Justification)
- 従来の試験(領域)区分を超えて integration する (薬効・DMPK・臨床)
- 特に非ヒト霊長類(NHP)の使用削減を目指す (3Rと貴重な資源の有効利用)

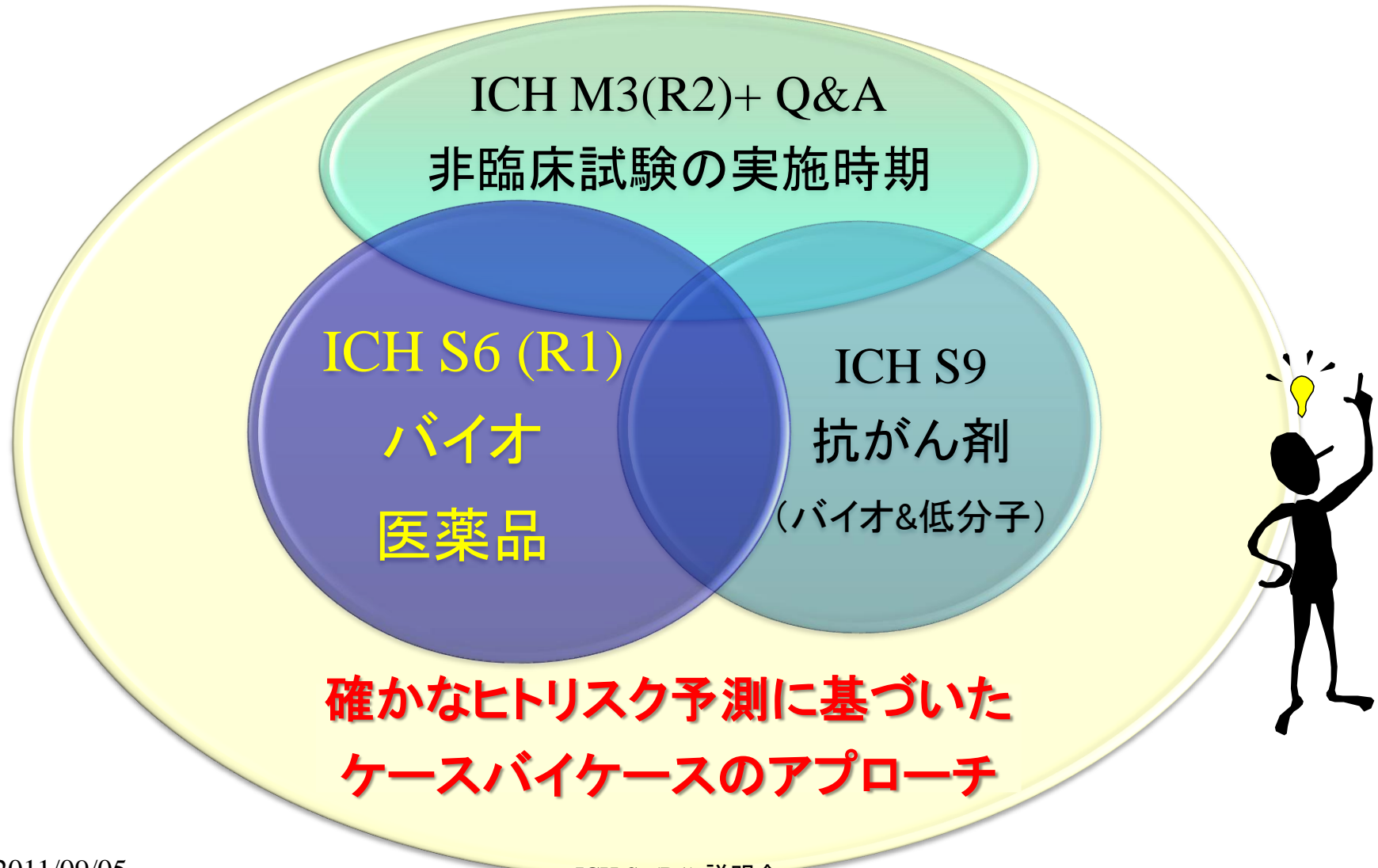
バイオ医薬品のICHガイドライン適用



Integrationによる安全性評価 (例:NHPのみ, 抗体医薬品)

試験名	実施方法	試験不要の理由／実施上の留意点
急性毒性	反復投与毒性試験に組み入れて評価	<ul style="list-style-type: none"> 適切な用量設定 初回投与後の経時的な安全性評価
安全性薬理 (<i>In vitro</i>)	不要	<ul style="list-style-type: none"> 細胞膜を通過してhERGチャネルを阻害する可能性が低い
安全性薬理 (<i>In vivo</i>)	反復投与毒性試験に組み入れて評価	<ul style="list-style-type: none"> 心血管系リスクを非侵襲性の心電図で評価 中枢神経系, 呼吸機能の検出力は限定的 (必要に応じてげっ歯類の活用を検討)
遺伝毒性	不要	<ul style="list-style-type: none"> DNAや他の染色体成分に直接相互作用する可能性が低い
生殖発生毒性 (Fertility)	反復投与毒性試験に組み入れて評価	<ul style="list-style-type: none"> 性成熟した動物を用いた3カ月以上の反復投与毒性試験で評価 器官重量と病理組織学的検査 必要に応じて月経周期, 精子検査やホルモンレベル測定を実施
生殖発生毒性 (EFD, PPND)	新たな試験系(ePPND)として実施推奨	<ul style="list-style-type: none"> 自然分娩により妊娠への影響を評価 出生児の生死及び生存率, 外表奇形, 骨格への影響評価 出生児の各種機能検査および剖検による内臓形態検査などを実施
がん原性	従来のげっ歯類を用いた生涯投与試験の価値はヒト発がんリスク評価には限定的	<ul style="list-style-type: none"> ICH S1Aに基づいてがん原性評価の必要性を判断 入手可能な様々な情報, 臨床モニタリングおよび市販後調査を用いてヒト発がんリスクを評価 今後, 新たな適切な試験法の開発と適用が望まれる
局所刺激性	反復投与毒性試験に組み入れて評価	<ul style="list-style-type: none"> 臨床製剤処方によっては, 別途試験を実施

バイオ医薬品のICHガイドライン適用



Target Biology を追究しましょう

- ▶ バイオ医薬品による毒性変化は、殆どが薬理作用(生物活性)の過大発現や延長線上の生物反応であろう “On-Target”
- ▶ “Off-Targetな毒性”とは、「実は知らない薬理作用」に関連した変化では？
- ▶ あらゆる情報や手法を駆使して、Target Biology を追究しましょう

<トキシコロジスト(開発者)とレビュアー(審査側)は共通の視点で>

◆「ヒトでどのようなリスクが起きるかを予め正確に予測し、適切な手法でその検証を行う」という**高い科学力**が求められる(闇雲に探索するのではない)

◆**3R (Reduce, Refine, Replace) の観点**から、動物に愛情を持って最小限の規模で最大の成果が得られること、かつ**代替法の可能性**を常に熟慮する

《Academiaや CROとのオープンな連携強化が欠かせない》

非ヒト霊長類(NHP) 適正利用の取り組みが活発です

- 英国国立3Rs代替法センター(NC3Rs, 2004年設立)では抗体医薬品開発における霊長類の使用削減へ向けた活動を英国製薬産業協会(ABPI)と協働で進めており, 各社から集めた100種を超える抗体医薬品のデータベース解析を行っている。
目的は単にNHPの使用を制限することだけではなく, 試験系の洗練・改良や科学的に妥当な代替法を考案すること。
- 2010年9月にEU連合はNHPの使用制限を明文化して法規制を促進することを採択した(代替法, 他動物種, 施設調査など)



今後の課題と展望



実験動物(特にNHP)では予測が難しい ヒトリスクを正しくコミュニケーションしたい

【臨床リスク低減への取り組み】

- ◆ 免疫原性の予測／回避
- ◆ サイトカインリリースの予測
- ◆ 適切なヒト初回用量(MABELの適用など)



in vitro
(human)

【新たな *in vitro* 代替法の開発】

- ✓ 免疫毒性, 血液毒性, 心毒性
- ✓ 発がん性
- ✓ 胚・胎児毒性



その他の革新的な医薬品も大樹に育てたい

- 核酸医薬品
- ナノ(DDS)医薬品 など



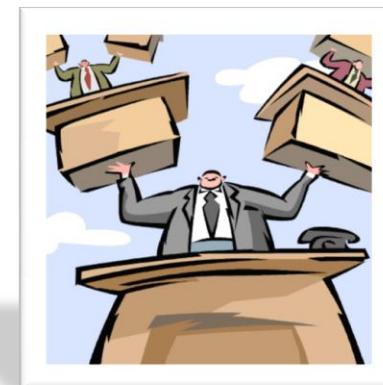
- ICH S6(R1) 他のガイドラインの基本的な考え方を参考に、
薬剤特性に応じた新たな安全性評価基準が必要であろう

製薬協 基礎研究部会 T5チーム
＜新規安全性評価技術課題対応＞

日本が ICHを支える「真の一翼」になろう

- これまでは、欧米の提言やイノベーションを日本が追認するケースが多く、日本発のイノベーションや科学的なデータ収集能力が不足と思われがち。
- 今後は中国・インドなどのICH外の参画も加速して、発言機会を持つ。
- 欧米でも BIO Safe など企業団体主導の研究が、ICHガイドラインの方向付けに大きな支えとなっている。

製薬協は、これら日本の現状を改善すべく、日本発の新たな提言や革新的なシステムを提供することを重点目標として活動中！



ヘルス・テクノロジー・アセスメント (HTA) の動向に注目

● 臨床医療経済学を応用して、臨床効果・品質や費用対効果などを包括的に分析・評価し、適正な医療サービスを提供する(健康増進)

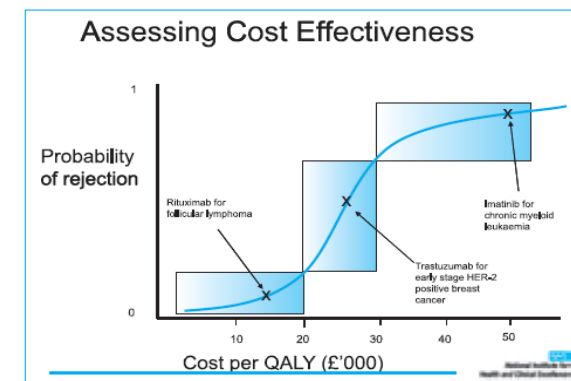
- ✓ 科学的な根拠に基づく治療 (Evidence Based Medicine: EBM)
- ✓ 費用便益分析 (Cost Benefit Analysis: CBA)
- ✓ 比較効果研究 (Comparative Effective Research: CER)

英国立医療技術評価機構 (1999年設立 独立機関)

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

Quality Adjusted Life Year; QALY(クオリー)とは

1人が健康な1年間を手に入れるのにかかる負担額(上限は2~3万ポンド)



スライド③: NICEが費用対効果に優れると推奨する基準

JPMA News Letter No.131(2009/05)

- バイオ医薬をはじめとする高額な薬剤・医療の増加に伴い、適切な経済評価と意思決定がどうあるべきか、**日本でも活発に議論(政策, 財政, 保険医療制度...)**
- 相反する「経済効果指標の重視」と「イノベーションの促進」とのバランスが重要

正しいレギュラトリーサイエンスを目指して

- ◆ 主従(免罪符・錦の御旗) ⇔ 対話と協働(政策提言)
- ◆ まかせ・依存(受け身) ⇔ 自立・自発(未来開拓)



平和, 健康, 経済, 調和, 革新・改善, 3Rs...

リスクとベネフィット コミュニケーション

社会の理解と共感を得る(Win-Win)



- 本日のガイドライン説明会が有用な対話と協働の機会となり、革新的なバイオ医薬品開発が促進され、世界の健康と医療産業の繁栄に貢献できることを祈念します。

**Thank you in advance for your
Open discussion**



<本日のAgenda>

座長：小野寺 博志
渡部 一人

PMDA 毒性領域
JPMA ICH EWGメンバー

13:30～13:35 主催者挨拶 岸 倉次郎

13:35～14:00 ICH S6(R1)経緯と今後の期待 渡部 一人

14:00～15:00 ICH S6(R1)の内容と留意点
PMDA ICH EWGメンバー 真木 一茂

15:15～16:00 質疑応答・自由討論（事前質問含む）