
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. S5(R3)改定の経緯
2. 改訂作業の進捗状況
 - リスボン会議での進捗
 - 構成とS5(R3)の特徴
 - リスボン会議でのトピックス
3. S5(R3)EWG今後の予定

現在Step1 技術文書作成過程であるため、今後変更が生じることをご承知おき下さい。

リスボン会議S5(R3)EWG

MHLW

堀本 政夫(T.L.)

真木 一茂

関澤 信一

千葉科学大学

医薬品医療機器総合機構

医薬品医療機器総合機構

JPMA

藤原 道夫(T.L.)

三分一所 厚司

アステラス製薬株式会社

第一三共株式会社

EU 2名

FDA 3名

Health Canada 1名

BIO 1名

EFPIA 3名

PhRMA 3名

Swiss Medic 1名

S5(R3)改定の経緯

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

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

2015年6月8～11日 福岡会議

EWG対面会議 Step1の技術ドキュメント作成を開始

2015年12月7日-10日 ジャクソンビル会議

EWG対面会議 Step1の技術ドキュメント作成。改定規模の大きさ, 代替法導入, 等の改定の困難さを再認識して加速化。

ジャクソンビル会議後

規制側のみの電話会議(主に代替法受け入れ審議)
地域別(北米, 欧州等)のF2F会議および電話会議
毎月EWGフルメンバー電話会議

2016年6月12日-16日 会議

EWG対面会議 ドラフトとして全ての項目と文書は作成された
Step 1技術文書として一応の項目と文書案が満たされた状況

リスボン会議での進捗

- 全体の構成が確定
- 全ての項目について文書が作成され、精査、ワーディングの段階へ前進
- 代替法の適切性基準のコンセプト
- 代替法に使用する対照物質リスト案
- 懸案事項の討議

構成とS5(R3)の特徴

■ S5(R3)の構成

1. 適用範囲
2. 緒言
3. 生殖発生毒性評価戦略
4. 試験系の選択
5. 投与量の設定, 投与経路, 試験スケジュール
6. *in vivo*哺乳類試験
7. リスク評価の基本原則
8. Appendix

構成とS5(R3)の特徴

本文は医薬品の生殖発生毒性に関するハザード特定とリスク評価について、考え方と戦略等をガイドし、具体的な試験方法はAppendixに記載される

S5(R3)の特徴と思われる以下について概説する

- 生殖発生毒性評価戦略
- 試験系の選択
- リスク評価の基本原則
- Appendixの設置

構成とS5(R3)の特徴

■ 生殖発生毒性評価戦略

被験物質の生殖発生毒性試験を計画・実施するために考慮する点を挙げてそれぞれについて解説

- 対象疾患, 患者層
- 薬理学的アプローチ
- 毒性学的アプローチ
- 実施タイミング

M3 (R2)を基に, 上記の考慮点を熟慮した上で可能と判断される場合には, 小規模試験や代替法等を組み込んだシナリオによってEFD本試験の実施時期を遅らせる戦略を提供する

構成とS5(R3)の特徴

■ 生殖発生毒性評価戦略(続き)

- 生殖の各試験フェーズ(Fertility, EFD, PPND)のストラテジーを概説

特に, EFDについては, 一つ以上の *in vitro*, *ex vivo*, あるいは非哺乳類系等と *in vivo* 試験を組み合わせたフローチャートを用いるEFD評価シナリオが含まれる

構成とS5(R3)の特徴

■ 試験系の選択

- 生殖発生毒性試験に用いる基本的な動物種であるげっ歯類と非げっ歯類に加えて、代替法としての *in vitro*, *ex vivo*, 非哺乳類が含まれる
- 通常の生殖発生毒性試験で用いる試験系としては哺乳類が最もよい(実施が必須である)
- 現在のところ, EFDの代替法としてはEST, 全胚培養, ゼブラフィッシュが挙げられる
- 特定の代替法が推奨されるわけではなく, 単独あるいはバッテリーとして利用される
- 代替法は哺乳類の試験に完全に置き換わるものではなく, ある一定の条件でのみ容認される

構成とS5(R3)の特徴

■ リスク評価の基本原則

評価に必要なデータおよび情報, 評価すべきエンドポイント, 被験物質の影響についての考え方(有意差, 背景値), 母体毒性と胎児毒性との関係, 回復性, 胎児の死亡/形態異常/形態変異/低体重の考え方, ヒト曝露比によるリスク評価, ヒトへの外挿等を解説する

- ヒト曝露量との比較によるリスク評価
動物で生殖発生毒性が認められた場合, ヒトでも毒性の発現を考慮する安全域, ほぼ考慮しなくてもよい安全域を具体的に述べる(審議中)
- 胎児の死亡/形態異常/形態変異/低体重の考え方
リスク評価における変異の位置づけについて国際調和が必要(今後の議論点として挙げられた)

構成とS5(R3)の特徴

■ Appendixの設置

本文にはガイドラインの目的, 生殖発生毒性に対する考え方, 試験系や投与量/投与方法に関する考え方, 試験戦略, リスク評価などを述べるため, これまでS5(R2)でメインに述べられていた具体的な試験方法等についてはAppendixで取り扱う

- 用語
- 動物種のadvantage/disadvantage
- *in vivo*試験デザイン
- 代替法の適切性
- EFD評価シナリオのフローチャート

■ 代替法の適切性基準コンセプト

承認申請資料に代替法の結果を添付する場合、実施された代替法が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30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

■ 対照物質リスト案

代替法の適切性を示すために用いる対照物質をリストしている

リストされる対照物質のコンセプト

- 基本的に医薬品
- 現状では低分子化合物
- 胎児毒性(胎児致死作用, 胎児形態異常)がげっ歯類および/あるいは非げっ歯類で認められている
- ヒトと実験動物の暴露量が把握されている
- 利用可能性(標準化されている, 品質が保証されている, 高価でない)
- 陰性対照は, 陽性対照と同じ薬理作用, メカニズム, 同じ化学構造クラスの物質が存在すれば含める
- 陰性対照も動物およびヒトでの曝露量が既知の物質

リスボン会議のトピックス

■ 懸案事項の討議

1. 曝露量に基づく最高用量の設定

高い選択性を持たない物質では、これまで毒性あるいは過度の薬理作用エンドポイント、曝露の飽和、MFDが最高用量の設定の根拠として容認されてきた。S5(R3)では、これらに追加して曝露量に基づいた最高用の設定を容認することが合意されていたが、具体的な数値(案)については合意されてこなかった。

⇒承認国、地域におけるMRHD(推奨ヒト最高用量)の25倍で基本合意された。さらに審議の可能性はある。

2. EFD本試験の実施時期の猶予措置についての基本合意

⇒代替法(あるいは小規模試験)と本試験の組み合わせで第Ⅱ相試験をカバーできる可能性を合意した。試験デザイン、具体的な運用などは審議中で、詰められてはいないので見通しは不明。

S5(R3) EWG 今後の予定

- 引き続きEWG電話会議で検討(月に1回開催)
- 次回大阪会議での対面会議を要望(5日間要望)
- 課題ごとや地域ごとにサブグループ電話会議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