
S5(R3) Informal WG

生殖発生毒性試験ガイドライン(改定)

日本製薬工業協会ICHプロジェクト委員会
S5(R3) InformalWGトピックリーダー
藤原道夫

- 1.生殖発生毒性試験ガイドライン改定の背景
- 2.Informal WG対面会議開催に至る経緯
- 3.ミネアポリス会議 Informal WGでの論議
- 4.Imformal WGで合意されたコンセプトペーパー
- 5.Steering Committeeの反応

(1) 作成から約20年が経過したことによる問題

S5(R2)以降に作成されたM3(R2), S6(R2), S9等との整合性

- M3(R2) ・雌雄受胎能の評価は反復投与試験における精巣, 卵巣の病理組織学検査で検出可能とされている
 - ・予備胚胎児毒性試験 (Preliminary EFD) の試験デザインがS5(R2)では記載されていない
- S6(R2) ・NHPのEFD試験とPPND試験の概略が記載されているが, S5(R2)では記載されていない。NHPの試験法が不完全な状態
- S9 ・遺伝毒性と発生毒性が陽性であることが知られているクラスの抗腫瘍薬ではEFD試験は製造承認申請にも必須でないが, 抗腫瘍薬以外の同様の薬剤についてはガイダンスがない

(2) 海外, 特に欧州における代替法の開発の活発化と動物福祉(3Rs)の潮流

代替法に関する情報の蓄積

EST(Embryonic Stem Cell Test) のECVAM validation(2002)

EST ECVAM/ReProTect Workshop(2003)

ゼブラフィッシュを用いた発生毒性評価のコンソーシアムが活発化

欧州, 米国4社共同試験(Gustafson et.al Reproductive Toxicology 2012)

欧州, 米国5社共同研究(Ball et. al Toxicological Sciences 2014)

テストバッテリーへの代替法導入の提案 (2010 Tallinn会議で議論)

2種目の動物の必要性と削減論議の高まり

ILSI/HESI DART4でのアンケート調査と解析(2種目廃止への根拠資料)

JPMAの既存データの再解析

Informal 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)生殖発生毒性ガイドライン改定がトピック候補（提案団体JPMA, EMA, EFPIA, PhRMA）

2014年1月27日 欧州主導のドラフトコンセプトペーパー発出

2014年3月末 JPMAからドラフトコンセプトペーパーに対するコメント発出

2種目の削減と代替法導入に偏りすぎた内容に対して反論

2014年4月15日 運営委員会(SC)においてコンセプトペーパー審議

Integrated testing strategy(in vivo試験と代替法を組み合わせたテスト戦略)に対して懸念があるのでface-to-faceのinformal WGの開催を決定

2014年6月2～5日 ICHミネアポリス会議

IWG対面会議 コンセプトペーパーの改定, 合意, SCへの提案

- EU
Sonja Beken (Topic Leader)(Rapporteur)
Jan Willem van der Laan (Deputy Topic Leader)
- FDA
Abigail Jacobs (Topic Leader)
M.Dave Green (Deputy Topic Leader)
- MHLW/PMDA
Shin-ichi Sekizawa (Expert)
Kazushige Maki (Expert)
- EFPIA
Steven Spanhaak (Topic Leader)
Jane Stewart (Deputy Topic Leader)
Anthony DeLise (Expert)
- PhRMA
Joseph J. DeGeorge (Topic Leader)
- JPMA
Michio Fujiwara (Topic Leader)
Atsushi Sanbuissho (Deputy Topic Leader)
- EFTA
Elisabeth Klenke (Observer)
- Health Canada
Alisa Vespa (Observer)
- BIO
Christopher J. Bowman (Interested Party)

S5改定に対する各極の方向性の特徴

・ICH M3(R2), S6(R2),
S9との整合
・実施時期, 省略など
科学的柔軟性
(全面改定)

・代替法利用の推進
効率化, コンソーシアム
研究による検証
(in vitro評価を追加)

・ウサギの廃止
EFDの2種目評価の必
要性論議
(部分改定)



Japan

US

EU

ミネアポリス会議IWGでの論議(3)

2014年1月のコンセプトペーパーの方向性を修正

2014年1月のコンセプトペーパー

医薬品のEFD試験にはパラダイムシフトが必要で、2種目の動物実験を廃止し、1つ以上のin vitroまたは非哺乳類in vivo試験で代替する

論 議


- ・EFD試験を1種で評価が可能かどうかHESI DART4において検討したが明確な結論が得られなかった。現状では1種だけでの評価は難しい
- ・予備試験の有効活用によって本試験(definitive study)の削減の可能性はある

2種目の動物の本試験(definitive study)を実施しなくても評価が可能な条件を検討する。そのアプローチとしては、in vitroあるいは非哺乳類を用いた代替法、M3で述べられているレベルの予備試験の組み合わせが考えられる

2014年1月のコンセプトペーパーの方向性を修正

改定はEFD試験だけに限定しないことを合意

2014年1月のコンセプトペーパーから追加されたもの

- 
- (1) M3, S6, S9との整合性検討すべき
 - (2) 試験の組み合わせで実験動物の削減を図る
 - ・生殖試験以外の試験の利用, 試験の組み合わせ利用
 - (3) 投与量設定にヒト曝露量を考慮に入れる可能性

Type of Harmonization Action Proposed

多くの部分に改定と更新が必要であるため、EWGを早期に立ち上げて S5(R2)を全面的に改定する

その理由

- 作成されて約20年が経過している
- その間に新薬開発を目的とした安全性評価において新しいパラダイムの試験法が用いられ、経験が蓄積されつつある。科学、技術、規制側の知識も著しく進展している
- 上記の考えに基づいてガイドラインを改定することによって動物実験の削減につながる可能性がある
- M3(R2), S6(R1), S9と整合をとる必要性がある

S5(R2)改定に際して議論されるべき事項

- (1)EFD試験において2種目の動物の本試験 (definitive study) をスキップするために必要な条件は何か？
 - ・補完可能な代替法 (EST, WEC, in silico, Zebrafish), M3に記載されているEFD予備試験の利用
 - ・ヒトへの外挿性, 薬効クラス, 曝露量等の情報の利用
- (2)生殖発生毒性試験の投与量設定にヒトの曝露量を考慮してもよい条件は？
- (3)雄のfertility評価に反復投与試験などの他の試験を使用してよい条件は？
- (4)ePPND, FertilityとEFDなどの特定の目的のための生殖試験の組み合わせが適切となる条件は？

解決すべき問題点

(1) EFD試験

1. in vitro, ex vivo, zebrafishを用いた発生毒性試験に関して
選択基準
検出水準の設定(レファレンス化合物の選択)
データ解析方法
これら試験の利用条件のガイダンス
2. 2種(例えばラット, ウサギ)の予備試験だけで発生毒性評価が可能かどうかを判断
3. 動物種選択に考慮されるべきポイントの明確化
4. 試験の組み合わせ戦略

解決すべき問題点

(2) EFD試験以外

1. 投与量設定のためにヒト曝露量データの利用
2. 雄のfertility評価のために反復投与試験の利用
3. 特別の目的のために生殖試験と他の毒性試験, あるいは生殖試験どうしを組み合わせる場合の適切なデザイン
4. S6(R1), M3(R2), S9との整合性を図ること
5. ガイドラインで推奨する最新の科学技術を明確にすること

Proposed Timeline

Step 2 Document by June 2017

Public comments incorporated into Step 4 Document

November 2019

Questions to ICH Steering Committee

Do you agree that an EWG can be established?

Do you agree with revision of S5(R2)?

Do you agree with the proposed next steps and timelines?

Steering Committeeの反応

Questions to ICH Steering Committee

Do you agree that an EWG can be established?

Do you agree with revision of S5(R2)?

Do you agree with the proposed next steps and timelines?

→ すべてについてYesとは言えない
(さらに議論が必要という意見もあり)

想像される理由, IWGチームの現況

EWG設立後に収集しなければならないデータが多い

EWG立ち上げを目標にSCメンバーに対しての説明を継続中

ご清聴ありがとうございました