

The numbers of confirmed pregnant cynomolgus monkeys per group should be sufficient to detect 3-fold increase in pregnancy/parturition-associated losses with 80% power with 95% confidence interval (Jarvis, P. *et al*, abstract European Teratology Society Meeting, 2009). The sponsor should justify the study design if other NHP species are used.

Because the developmental toxicity study in NHP as outlined above is a hazard identification study, it might be possible to conduct these studies using a control group and one dose group, provided there is a scientific justification for the dose level selected. An example of an appropriate scientific justification would be a monoclonal antibody which binds a soluble target and the clinical dosing regimen is intended to saturate target binding. If such a saturation of target binding can be demonstrated in the animal species selected and there is an up to 10-fold exposure multiple over therapeutic drug levels, a single dose level and control group would provide adequate evidence of hazard to embryo-fetal development.

These study design principles can also be more appropriate than separate ICH S5a C and D to E studies for biopharmaceuticals other than monoclonal antibodies.

5.4 Timing of studies

For monoclonal antibodies for which embryo-fetal exposure during organogenesis is understood to be low in humans based on current scientific knowledge, the embryo-fetal development toxicity study can be conducted during Phase III (see ICH M3(R2)). The completed reports should be available to support submission of a marketing application. For other biological products where embryo-fetal exposure is demonstrated to be low during organogenesis, the same timing for testing can be applicable. Where there is embryo-fetal exposure during organogenesis and the product is pharmacologically active only in NHPs and a sponsor elects to use the ePPND study design, an interim report (see note 2) for data to day 7 post-partum for all animals is called for to support Phase III.

If the rodent or rabbit is a relevant species and embryo-fetal exposure is demonstrated, see ICH M3(R2) for timing of reproductive toxicity studies. ICH M3(R2) should also be followed for the timing of data on fertility for products where rodents are relevant species.

For oncology products which fall within the scope of ICH S9, see this guidance for aspects relating to timing.

6. CARCINOGENICITY

The need for a product-specific assessment of the carcinogenic potential for biopharmaceutical should be determined with regard to the intended clinical population and treatment duration (see ICH S1a). When an assessment is warranted, the sponsor should design a strategy to address the issue.

This strategy could be based on a review of relevant data from a variety of sources. The data sources can include published data (e.g., information from transgenic, knock-out or animal disease models, human genetic diseases), information on class effects, detailed information on target biology, *in vitro* data, data from chronic toxicity studies and clinical data.

The product specific assessment of carcinogenic potential is used to communicate risk and provide input to the risk management plan along with labelling proposals, clinical monitoring, post-marketing surveillance, or a combination of these approaches.

In some cases, the available information can be considered sufficient to address carcinogenic potential and inform clinical risk without warranting additional nonclinical studies. For example, immunomodulators and growth factors pose a potential carcinogenic risk which can best be evaluated by post-marketing clinical surveillance rather than further nonclinical studies.

The mode of action of some biopharmaceuticals might raise concern regarding potential for neoplasm induction or tumour promotion. Rodent bioassays are not warranted if data from *in vitro* or chronic toxicity studies support the concern regarding carcinogenic potential. When *in vitro* and chronic toxicity studies do not support this theoretical risk but the sponsor prefers not to label on this basis, the sponsor can propose additional studies that could mitigate the concern.

For products where there is insufficient knowledge about specific product characteristics and mode of action in relation to carcinogenic potential, a more extensive assessment might be appropriate. The sponsor should consider the inclusion of additional endpoints in toxicity studies. If the weight of evidence from the product-specific assessment (e.g., *in vitro* and chronic toxicity studies) does not suggest carcinogenic potential, a rodent bioassay is not recommended. If the weight of evidence suggests a concern about carcinogenic potential, then the label should reflect the concern or the sponsor can propose additional nonclinical studies that could mitigate the concern.

Rodent bioassays or short-term carcinogenicity studies with homologous products are generally of limited value to assess carcinogenic potential of the clinical candidate.

There is clearly a need for better assessment tools. Alternative approaches can be considered as new strategies / assays are developed.

7. ENDNOTES

Note 1: High molecular weight proteins (>5,000 D) do not cross the placenta by simple diffusion. For monoclonal antibodies with molecular weight as high as 150,000 D, there exists a specific transport mechanism, (FcRn) which determines fetal exposure and varies across species.

In the NHP and human, IgG does not begin to cross the placenta until early second trimester and increases to higher levels late in the third trimester; thus, in NHPs and humans, IgG crosses the placenta only after organogenesis (Pentsuk and Van der Laan, 2009). Therefore, standard embryo-fetal studies in NHPs, which are dosed from early pregnancy up to Gestation Day 50, are not representative of human fetal exposure throughout pregnancy for a parenterally administered therapeutic IgG and might assess only indirect effects on embryo-fetal development. Therefore, this might not be the optimal study design to assess indirect and direct effects of treatment throughout gestation.

IgG crosses the yolk sac in rodent/rabbits by FcRn transport mechanism and exposure will occur during late organogenesis. In addition, offspring of rat/mouse dams dosed during lactation will be exposed via the milk.

Note 2: Endpoints to be included in interim report of ePPND study in non human primates;
Dam data: survival, clinical observations, bodyweight, gestational exposure data (if available), any specific PD endpoints;

Pregnancy data: number of pregnant animals started on study, pregnancy status at end of organogenesis (GD50) and at GD100 as a minimum, abortions and timing of abortions. There is no need for ultrasound observations of fetal size in the interim report; these are not considered essential since actual birth weight will be available;

Pregnancy outcome data: number of live births / still births, infant birth weight, infant survival and bodyweight at day 7 post-partum, qualitative external morphological assessment (i.e., confirming appearance is within normal limits), infant exposure data (if available), any specific PD endpoints in the infant if appropriate.

8. REFERENCES

1. ICH S6 Guideline: Safety Studies for Biotechnological Products; July 1997.
2. ICH S5(R2) Guideline: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility; June 1993.
3. ICH S1A Guideline: Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals; November 1995.
4. ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals; June 2009.
5. ICH S9 Guideline: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals; November 2008.
6. Pentsuk N, Van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth defects research (Part B) 2009; 86: 328-344.
7. Jarvis P et al. abstract European Teratology Society Meeting, 2009.

別添 2

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH)
ドラフトガイドライン

ICH S6 の補遺 : バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価
S6 (R1)

現行のステップ2版
2009年10月29日付

ICHプロセスのステップ2として、ICH専門家作業部会により合意されたガイドライン案が、国又は地域の手続きに従った内外の意見聴取の為に、ICH運営委員会からICH 3極（日米EU）の規制当局に送付された。

**ICH S6 の補遺：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価
S6 (R1)**

ICHドラフトガイドライン

2009年10月29日にステップ2文書として、意見聴取のために公開された。

目次

1.	緒言	4
1.1	補遺の目的.....	4
1.2	背景.....	4
1.3	ガイドラインの適用範囲.....	4
2.	動物種を選択	4
2.1	一般原則.....	4
2.2	組織交差反応性.....	5
2.3	1種類又は2種類の動物種.....	5
2.4	相同タンパク質、トランスジェニック動物、ノックアウト動物及び病態モデルの使用.....	6
3.	試験デザイン	6
3.1	用量設定及び薬物動態/薬力学的原則の適用.....	6
3.2	試験期間.....	6
3.3	回復性.....	6
3.4	早期探索的臨床試験.....	7
4.	免疫原性	7
5.	生殖発生毒性	7
5.1	一般的コメント.....	7
5.2	受胎能.....	8
5.3	胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生.....	8
5.4	試験の実施時期.....	9
6.	がん原性	9
7.	注釈	11
8.	参考資料	12

略号一覧

ADA	抗薬物抗体 (Anti-drug antibodies)
ADC	抗体薬物複合体 (Antibody drug conjugate)
ePPND	拡充型出生前及び出生後の発生 (Enhanced pre- and post-natal development) 毒性試験
EU	欧州連合 (European Union)
FcRn	新生児型Fc受容体 (Neonatal Fc Receptor)
GD	妊娠後日数 (Gestational Day)
ICH	日米EU医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
i.v.	静脈内 (Intravenous)
NHP	ヒト以外の霊長類 (Non Human Primate)
PK	薬物動態 (Pharmacokinetics)
PD	薬力学 (Pharmacodynamics)
WOCBP	妊娠可能な女性 (Women of Childbearing Potential)

ICH S6 の補遺：バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価 S6 (R1)

1. 緒言

1.1 補遺の目的

本補遺の目的は、現行の ICH S6 ガイドライン（以下、ICH S6 ガイドライン）に記載されている動物種の選択、試験デザイン、免疫原性、生殖発生毒性及びがん原性評価の項目について、明確化及び最新化を図ることにある。即ち、ICH S6 ガイドライン発出後にもたらされた科学の進歩及び経験の蓄積を反映させるために、本補遺を作成することとした。

更に、本補遺によって現行の ICH S6 ガイドラインの推奨事項の本質を明らかとすることで、各極間で重大な差異をもたらす可能性を減少させることに役立つものと考えられる。

本補遺は、適切な時期における臨床試験の実施や、3Rs の原則（代替法の活用/使用数の削減/苦痛の軽減）に準じた使用動物数の削減及び他の医薬品開発にかかる資源の使用の削減の一助となるものである。尚、本補遺には触れていないが、安全性評価のための新たな *in vitro* 代替法の適用は検討されるべきである。これらの方法は、すべての ICH 規制当局により信頼性が確認され承認されれば、現行の標準的方法の代替法として利用可能となる。

本補遺は、新医薬品の安全かつ倫理的な開発及び利用を推進するものである。

1.2 背景

本補遺の推奨事項により、日米 EU の地域間で様々な段階にある臨床開発を支援するための非臨床安全性試験法の整合性の向上を図るものである。本補遺は、バイオテクノロジー応用医薬品（以下、バイオ医薬品）の安全性評価に関する統一見解を示すものである。

1.3 ガイドラインの適用範囲

本補遺は、ICH S6 ガイドラインの適用範囲を変更するものではない。

2. 動物種を選択

2.1 一般原則

適切な動物種を選択にあたっては、様々な要因を考慮する必要がある。まず、動物種間における標的の配列相同性を比較することから始め、細胞を用いた試験系によって、動物種間の相対的な標的結合親和性、受容体ーリガンド結合占有率及び動態を質的・量的に比較することは妥当であると考えられる。また、機能活性の評価も推奨される。機能活性は、種特異的な細胞を用いた *in vitro* 試験系及び/又は *in vivo* での薬理試験あるいは毒性試験により明示可能である。既知の生物学的反応や薬力学マーカーの変化も適切な動物種を選択を裏付ける機能活性の指標となる。

即ち、予定される用法・用量を用いて実施された標的結合能や機能活性における種差を検討することによって、バイオ医薬品の標的への作用により惹き起こされる有害な反応を検出できる動物種を選択が可能となる。非臨床試験で一般的に用いられる動物種（以下、非臨床動物種）において標的分子が恒常的に発現していない場合には、細胞を用いた結合親和性や生物活性の結果から、動物種を選択することが可能である。

外来の標的（細菌、ウイルス等）に対するモノクローナル抗体及び関連するバイオ医薬品については、病態動物モデルを用いて安全性評価を行うことが望ましい。しかし、当該評価が実施で

きない場合は、動物種選択の妥当性を示した上で、1種類の動物種を用いた短期安全性試験（ICH S6 ガイドライン参照）の実施を考慮すべきである。但しそれ以上の毒性試験を追加する意義は少なく、臨床試験において適切なリスク管理を講ずるべきである。

ICH S6 ガイドラインに記載の通り、バイオ医薬品が非臨床試験において通常用いられる動物種の対応する標的（オーソログ）のいずれとも相互作用せず適切な動物種がない場合は、当該の候補バイオ医薬品に相同性を示すタンパク質（以下、相同タンパク質）を用いた他の動物種による代替法や、ヒト型標的分子導入トランスジェニックモデル及び／又は病態動物モデルの使用が考慮される。

新規の毒素又は毒物を組み込んだ抗体薬物複合体（ADC）の場合、組み込まれた新規の毒素又は毒物に起因する毒性は、標的と関連なく発現すると考えられるため、2種類の動物種（げっ歯類1種及び非げっ歯類1種）を用いて評価すべきである。その場合可能な限り標的特異性を示す動物種を選択することが望ましい。一方、十分な科学的情報が得られている既知の毒素又は毒物については、適切な動物種1種を用いたADCの安全性評価で十分であると考えられる。

2.2 組織交差反応性

最近の科学的データによると、組織交差反応性を指標に動物種を選択すること（ICH S6 ガイドライン、第3.3項、第2段落）は、適切ではないと考えられる。即ち、安全性評価のための適切な動物種の選択において、モノクローナル抗体及び関連するバイオ医薬品の標的エピトープとの結合能を調べるために、免疫組織化学的検査（組織交差反応性）を使用すべきではない。標的の発現を評価する他の手法（例：*in situ* ハイブリダイゼーション、フローサイトメトリー）により、動物種の選択の補助となる情報を得ることはできるものと考えられる。

但し、ヒト組織を用いた組織交差反応性試験により、ヒトでの標的分子の分布に関する知見を補う有用な情報や、予期せぬエピトープへの結合に関する情報が得られるものと考えられる。一方、非臨床動物種を用いた組織交差反応性試験の評価は限定的に留まるものと考えられるため、一般的には推奨されない。

組織交差反応性試験において、バイオ医薬品が通常 *in vivo* では到達できない様な領域、例えば細胞質との結合が認められたとしても、その意義は少ないと考えられる。

二重特異性抗体の場合、各結合部位について個別に評価する必要はない。

2.3 1種類又は2種類の動物種

臨床使用が予定されている候補バイオ医薬品（以下、臨床候補品）がげっ歯類及び非げっ歯類の2種の動物種に薬理作用を示す場合には、双方の動物種を用いた短期毒性試験（最長1ヶ月間）を実施する。これらの試験で2種類の動物種が同様の毒性プロファイルを示した場合、より長期の毒性試験は通常1種類の動物種を用いた評価で十分と考えられる。この場合、非げっ歯類を使用する科学的根拠がなければ、通常げっ歯類を使用する。尚、臨床候補品が2種類の非げっ歯類に薬理作用を示す場合に、双方の動物種で試験を実施するには及ばない。

バイオ医薬品の生物学的活性が十分解明されている場合や、臨床候補品が1種のみ動物種で薬理作用を示す場合には、当該動物種のみによる検討が妥当である。この場合に、第二の動物種を用いた試験として、相同タンパク質を使用した試験を実施しても、リスク評価での付加価値は乏しく、推奨されない。

2.4 相同タンパク質、トランスジェニック動物、ノックアウト動物及び病態モデルの使用

相同タンパク質、トランスジェニック動物、ノックアウト動物及び病態モデルなどの代替法を用いて、薬理的に適切な動物種による安全性評価を実施すべき場合もある。詳細については、ICH S6 ガイドライン第 3.3 項を参照のこと。

相同タンパク質を用いた代替試験の結果は、有害性の確認及び薬理作用の過剰発現による有害作用の確認には役立つが、曝露量に基づく量的なリスク評価には適さない。尚、相同タンパク質による安全性試験においては、用量設定に関する科学的な根拠を示すことによって、対照群及び 1 用量群での評価が可能であると考えられる。

3. 試験デザイン

3.1 用量設定及び薬物動態/薬力学的原則の適用

多くのバイオ医薬品の毒性は、標的に対する作用機序に基づいて発現している。このため、高用量の投与では、明らかに過剰な薬理作用に基づくと考えられる有害作用が惹起される場合がある。

高用量投与群の設定にあたっては（最高投与可能量の適応が不適切な場合も少なくないので）用量設定の理論的根拠を示す必要がある。最高用量の設定にあたっては、薬物動態/薬力学的アプローチによって、1) 非臨床動物種において意図する薬理作用が最大となる用量、及び 2) 臨床での最大曝露量の 10 倍までの曝露量が得られる用量、を推定することが助けになる。これらの 2 用量のうち低用量を選択する科学的根拠がない限り、高用量の方を非臨床毒性試験の高用量群として設定すべきである。

薬力学的評価項目が利用できない場合は、予定最高臨床曝露量の 10 倍までの曝露量で十分であるが、その場合、非臨床動物種とヒトの間での標的結合及び *in vitro* 薬理活性における差について補正する必要がある。例えば、結合親和性及び/又は *in vitro* での効力に大きな相対差がある場合は、非臨床試験においてより高い用量を設定する必要があると考えられる。この方法により設定された最高用量においても毒性が示されない場合、さらに高い用量で毒性試験を追加実施しても、有用な情報が新たに得られることはないと考えられる。

3.2 試験期間

現在までのバイオ医薬品に関する科学的経験を踏まえ、慢性疾患に対する適応が検討されているバイオ医薬品の場合であっても、反復投与毒性試験の期間は 6 ヶ月間が妥当と考えられている。より長期の反復投与毒性試験を実施しても、臨床開発計画に重大な影響を及ぼすほどの新たな情報は得られないと考えられる。

3.3 回復性

臨床において有害作用の懸念がある薬理的及び毒性学的影響については、回復性を検討しなければならない。この回復性についての情報は、少なくとも 1 試験において休薬期間を設定することにより取得可能である。休薬期間の目的は薬理的及び毒性学的影響の可逆性を検討することであり、遅延毒性を評価することではない。また、回復性試験では、完全に回復するまで観察する必要はない。投与期間終了時に毒性変化がみられない場合や十分な科学的妥当性が得られている場合（例：毒性変化が一般的に可逆的であることが実証されている場合や、予定される患者群に対して十分な安全域が確保される場合）には、回復性の評価は必要ない。また、免疫原性の評価のためだけに回復期間を設定することは適切ではない。

3.4 早期探索的臨床試験

ICH M3 (R2) ガイドラインに記載されている早期探索的臨床試験のためのアプローチは、バイオ医薬品についても適用可能である。これらのアプローチについては、各規制当局の合意を得ておくことが推奨される。

4. 免疫原性

免疫原性の評価は、非臨床試験結果の解釈及び試験デザインの設定に有用である。非臨床の動物試験において、ヒトタンパク質又はヒト型化タンパク質の免疫原性を評価することは、ヒトでの免疫原性を予測するものではない。

非臨床試験において、持続的な薬力学的活性が示され、投与期間又は回復期間における薬物動態/トキシコキネティクスに予期せぬ変化がみられない場合、及び/又は免疫介在性の反応（免疫複合体に関連した変化、血管炎、アナフィラキシー等）の所見がみられない場合には、抗薬物抗体（ADA）の測定は必ずしも必要ない。しかし、剖検前に ADA の測定が必要になるか否かについて予測するのは困難であるため、あらかじめ試験期間中に検体を採取・保存しておくことは、検討の必要が生じた場合に有用である。試験結果の解釈に免疫原性の検討が必要な場合は、ADA の有無を調べる抗体検出試験を実施すべきである。ADA が検出された場合は、薬物動態及び薬物クリアランス、薬理・毒性試験結果への影響を評価する必要がある。In vivo 毒性試験において、十分な薬物曝露量が認められ、かつ薬力学的マーカーにより薬理作用が示される場合には、詳細な解析、特に中和活性についての解析は通常必要ない。ただし、試験結果を解釈する上で、中和活性の解析が必要と考えられる場合には、ex vivo 生物活性試験や薬物動態/薬力学的測定法を組み合わせた間接的な評価、又は特異的な中和抗体試験による直接的な評価を用いる。

5. 生殖発生毒性

5.1 一般的コメント

生殖発生毒性試験は、ICH S5 (R2) に従って実施しなければならないが、個別の試験デザイン及び投与計画は、種特異性、バイオ医薬品の特性及び作用機序、免疫原性、薬物動態学的作用及び/又は胚・胎児への曝露量に基づいて修正することは可能である。

生殖発生毒性に関する情報が公表されている場合のバイオ医薬品については、ICH S6 ガイドラインに示されている生殖発生毒性試験実施の必要性（ICH S6 ガイドライン、注 2）が今後も適用される。

生殖発生毒性の評価は薬理作用を示す動物種のみで実施すべきである。臨床候補品が、げっ歯類やウサギにおいて薬理作用を示す場合は、ヒト以外の霊長類（NHP）を使用する科学的な理由がない限り、これらの動物種を使用すべきである。ICH S5 ガイドラインの動物種と系統の選択基準（ICH S5 ガイドライン、注 5 (2.1)）に記載されている通り、適切な動物種が 2 種以上存在する場合にも、胚・胎児発生への影響を検討するための動物種は 1 種で十分であると考えられる（動物種選択の項参照）。この場合、申請者は、胚・胎児発生への影響を評価するための動物種を選択に関する科学的根拠を示さなければならない。

臨床候補品が NHP のみに薬理作用を示す場合、一般的には相同タンパク質を用いた他の動物種による代替法よりも NHP を用いて生殖発生毒性を評価することが望ましい。代替法を用いた評価を実施する場合は、科学的妥当性を示す必要がある。すでに妊娠への有害作用を示唆する十分な科学的根拠（例：作用機序、ノックアウトマウスの表現型データ、クラスエフェクト）があ

る場合には、これらのデータから十分なリスク評価に資する情報が得られると考えられるため、追加の非臨床試験は必要ではない。

臨床候補品の安全性評価をする上で適切な動物種が存在しない場合は、ヒト標的分子を発現するトランスジェニックマウス又は対応する標的分子（オーソログ）を発現する動物種を用いた相同タンパク質の使用を考慮すべきである。

5.2 受胎能

げっ歯類が適切な動物種であるバイオ医薬品については、げっ歯類を用いた受胎能への影響の評価が可能である。試験デザインは、当該バイオ医薬品の特性及び免疫原性の懸念に応じて適宜修正する必要がある。

NHP が唯一の適切な動物種である場合、雌雄の受胎能への影響は、性成熟に達した NHP を用いた 3 ヶ月以上の反復投与毒性試験における病理組織学的検査及び月経周期の評価により、評価可能である。特に懸念すべき理由がある場合は、反復投与毒性試験において、精子数、精子形態／運動能、精巣容積及び雌雄の生殖ホルモンレベル等の特殊検査を実施すべきである。

尚、NHP を用いた受胎能試験は実際的ではないと考えられる。一方、薬理作用により妊娠／着床への影響の有無について特別な懸念があり、かつ NHP が唯一の適切な動物種である場合は、何らかの試験を実施し評価すべきである。こうした場合には、妊娠／着床に対する実際的な評価方法としては、相同タンパク質又はトランスジェニックモデルの使用が考慮される。但し、げっ歯類を用いた受胎能試験実施のみのために、相同タンパク質又はトランスジェニックモデルを用いることは適切ではないものと考えられる。

5.3 胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生

動物種の選択にあたっては、バイオ医薬品の種類及び胎盤通過性における種差について考慮しなければならない（注 1 参照）。

NHP のみに薬理作用を示すバイオ医薬品については、妊娠 20 日から出生までの投与による適切にデザインされた 1 試験（ICH S5a ガイドラインのステージ C～E）を実施してもよい。また、異なる試験デザイン又はげっ歯類における相同タンパク質を用いた胚・胎児発生及び出生後の発生への影響の評価を実施することも可能であるが、その場合、科学的妥当性を示さなければならない。

ICH S5a ガイドラインのステージ C～E の評価を目的とした単一の NHP 試験では、帝王切開群は不要であるが、自然分娩により妊娠への影響を評価しなければならない。ePPND 試験では、出生児の生死及び生存率、外表奇形、骨格への影響（例：X 線検査）を行った後、最終的には剖検により内臓形態の検査を実施しなければならない。超音波検査は妊娠維持の確認には有用であるが、胚・胎児発生のモニタリング又は奇形の検出には有用ではない。出生児におけるその他の検査項目（例：免疫機能又は神経行動学的評価）についても、薬理作用に関連するものであれば評価可能である。出生後の観察期間は、薬理作用に関連する評価項目の追加に基づいて決定すべきである。

カニクイザルにおける 1 群あたりに必要な妊娠動物数は、流産もしくは分娩異常による胎児喪失率を 3 倍増加させるリスクを、80%検出力及び 95%信頼区間で検出できる例数でなければならない（Jarvis P *et al.*, abstract European Teratology Society Meeting, 2009）。その他の NHP を使用する場合は、各試験デザインの妥当性を示さなければならない。

上述の NHP における生殖発生毒性試験は、有害性を確認する試験であるため、用量設定に科学的妥当性があれば、対照群及び 1 投与量群で実施することが可能である。科学的に妥当な例としては、可溶性標的に結合するモノクローナル抗体で、ヒトにおいて標的結合の飽和を意図した場合が挙げられ、選択した動物種でも標的結合の飽和が示され、臨床適用量の薬物濃度の 10 倍

までの曝露量が認められる場合には、1 投与量群と対照群による試験実施により、胚・胎児発生への有害性に関する十分な証拠が得られると考えられる。

これらの試験デザインの原則は、モノクローナル抗体以外のバイオ医薬品においても、ICH S5a ガイドラインの C 及び D～E の試験を別個に実施するより適切であると考えられる。

5.4 試験の実施時期

現在の科学的知見によって、モノクローナル抗体については、ヒトでは器官形成期における胚・胎児への曝露量が低いことが理解されていることから、胚・胎児発生毒性試験は臨床第 III 相試験期間の間に実施してもよい (ICH M3 (R2) ガイドライン 参照) が、販売承認申請時には最終報告書が得られていなければならない。器官形成期における胚・胎児への曝露量が低いことが示されている他のバイオ医薬品についても、同じ試験実施時期が適用可能である。器官形成期における胚・胎児への曝露があり、薬理作用が NHP のみで認められ、ePPND 試験のデザインを選択する場合には、臨床第 III 相試験実施にあたり生後 7 日までの全動物のデータに関する中間報告書 (注 2 参照) の提出が必要である。

げっ歯類又はウサギが適切な動物種であり、胚・胎児への曝露が示されている場合は、生殖発生毒性試験の実施時期は ICH M3 (R2) ガイドラインに従うべきである。げっ歯類が適切な動物種であるバイオ医薬品については、受胎能試験の実施時期についても ICH M3 (R2) ガイドラインに従わなければならない。

ICH S9 ガイドラインの適用範囲に該当する抗腫瘍作用を有するバイオ医薬品についての非臨床試験の実施時期は、ICH S9 ガイドラインを参照すること。

6. がん原性

バイオ医薬品におけるがん原性試験実施の必要性については、対象となる患者集団及び臨床における投薬期間に基づいて考慮される (ICH S1a ガイドライン参照)。がん原性評価が必要と判断された場合は、申請者は当該懸念を解決するための方策を講じなければならない。

がん原性の懸念を明らかにするためには、入手可能な様々な情報をもとに、適切なデータを評価する必要がある。がん原性の評価に必要な情報には、公表データ (例: トランスジェニック動物、ノックアウト動物、病態動物モデル、又はヒトの遺伝性疾患に関する情報)、クラスエフェクトに関する情報、標的分子に関する生物学的情報、*in vitro* データ、長期毒性試験成績及び臨床成績などが含まれる。

個々のバイオ医薬品に対するがん原性の評価結果は、医薬品のリスクコミュニケーション及びリスク管理計画に供されるとともに、添付文書等への反映、臨床モニタリング、市販後調査又はこれらを組み合わせたアプローチにも使用される。

入手可能な情報によりがん原性の有無を十分に評価できる場合は、新たな非臨床試験を実施せずに、臨床上のリスクを特定することが可能と考えられる。例えば、免疫調節剤及び成長因子についてはがん原性のリスクが懸念されるものの、こうした場合には非臨床試験で追究するのではなく、むしろ市販後調査により評価することが最善であろう。

一部のバイオ医薬品の作用機序には、発がんイニシエーション又はプロモーション作用を示すことが懸念される場合がある。*In vitro* 試験又は長期毒性試験のデータにより、がん原性に関する懸念がある場合でも、げっ歯類を用いたがん原性試験を実施する必要はない。但し、この理論上のリスクが *In vitro* 試験及び長期毒性試験では認められず、がん原性に関する懸念を添付文書等へ記載することを控えたい場合は、申請者は当該懸念を軽減するための新たな試験の実施を提案することができる。

がん原性に関連した薬剤特性や作用機序についての知見が十分でないバイオ医薬品については、より広範な評価を行うことが適切と考えられるため、申請者は、毒性試験での評価項目の追加を考慮すべきである。薬剤特性に応じた試験（例：*in vitro* 試験及び長期毒性試験）により、がん原性が示唆されない場合は、げっ歯類を用いたがん原性試験の実施は推奨されない。得られた科学的根拠によりがん原性に関する懸念が示唆される場合は、添付文書等で注意喚起しなければならないが、申請者は当該懸念を軽減するための新たな非臨床試験の実施を提案することができる。

臨床開発候補品のがん原性評価において、相同タンパク質を用いたげっ歯類のがん原性試験や短期がん原性試験の価値は一般的に限定的なものである。

したがって、ヒトでの発がんリスクを評価するために、新たなより良い評価系が必要であることは明らかである。そうした新しい概念や試験方法が開発されれば、それらの方法を従来の試験法の代わりに利用することが可能になるものと考えられる。

7. 注釈

(注1)

高分子量のタンパク質 (>5,000 D) は、単純拡散によっては胎盤を通過しない。分子量が 150,000 D と大きいモノクローナル抗体には、特異的な輸送メカニズム (FcRn) が存在し、胎児への曝露量を決定するが、このメカニズムには動物種間でばらつきがある。

NHP 及びヒトにおいては、IgG は妊娠第 2 期 (second trimester) の初期までは胎盤を通過せず、妊娠第 3 期 (third trimester) の後期に胎盤通過量が増加する。すなわち、NHP 及びヒトにおいては、IgG は器官形成期後に胎盤を通過する (Pentsuk and Van der Laan, 2009)。したがって、非経口的に投与される IgG 治療薬の生殖発生毒性の評価をする上で、NHP を用いた妊娠初期から妊娠 50 日までの投与による標準的な胚・胎児発生試験は、胚・胎児発生への間接的な影響のみを評価できるにすぎず、ヒト胎児への間接作用及び直接作用を評価するためには最適な試験デザインではないと考えられる。

げっ歯類やウサギでは FcRn を介した輸送メカニズムにより IgG は卵黄嚢を通過するため、器官形成期後期に曝露されると考えられる。また、ラットやマウスでは授乳期の母動物へ投与すると、出生児は乳汁を介して曝露されると考えられる。

(注 2)

NHP を用いた ePPND 試験の中間報告書に含まれるべき評価項目；

母動物のデータ：生存率、一般状態、体重、妊娠期間中の薬物曝露量データ (利用可能な場合)、すべての特定の薬力学的評価項目。

妊娠に関するデータ：試験開始時の妊娠動物数、器官形成期終了時 (妊娠 50 日) 及び少なくとも妊娠 100 日における妊娠状況、流産状況及び時期。超音波検査による胎児サイズに関するデータは、出生児体重の実測値が得られるため、必須ではない。

出生児に関するデータ：生産児数、死産児数、出生時体重、生後 7 日の新生児生存率及び体重、質的な外表形態検査 (正常範囲内の外観であることを確認)、出生児の薬物曝露量データ (利用可能な場合)、すべての適切かつ特定の薬力学的評価項目。

8. 參考資料

1. ICH Topic S6 Document “Safety Studies for Biotechnological Products”
2. ICH Topic S5(R2) Document “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility”
3. ICH Topic S1A Document “Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals”
4. ICH Topic M3(R2) Document “Guideline on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals”
5. ICH Topic S9 Document “Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals”
6. Pentsuk N, Van der Laan JW. An Interspecies Comparison of Placental Antibody Transfer: New Insights into Developmental Toxicity Testing of Monoclonal Antibodies. *Birth Defects Research (Part B)* 2009; 86: 328-344
7. Jarvis P et al, Abstract, European Teratology Society Meeting, 2009

医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
研究班 平成21年度総会
I. 非臨床安全性1部会報告

バイオ医薬品の 新しい課題についての調査研究

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター毒性部
平林 容子

研究の目的

- 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)におけるバイオ医薬品の非臨床安全性試験法に関するS6ガイドラインの、カテゴリーベースでの明確化(clarified)と拡充(amplification)の必要性に対応したアップデートの手段としての、補遺(addendum)の策定の支援

研究班の構成

研究分担者

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部 平林 容子

協力研究者

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第1部 真木 一茂
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第2部 松本 峰男
日本イーライリリー株式会社 薬事部前臨床 中澤 隆弘
第一三共株式会社 安全性研究所 三分一所 厚司
中外製薬株式会社 富士御殿場研究所安全性研究部 渡部 一人
塩野義製薬株式会社 開発薬事部 中村 和市

オブザーバー

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 井上 達
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第1部 小野寺 博志

研究方法

- S6ガイドラインの補遺策定にむけた専門家ワーキンググループ(S6(R1)EWG)での活動
- これを支援する調査研究

研究成果

- S6(R1)EWGへの参画
 - S6ガイドラインの補遺(S6(R1))文書の作成
 - Step 2文書の和訳
- S6(R1)EWGでの議論に関連する諸問題に対する検討

EWGメンバー(日本)

MHLW

- 平林 容子 国立医薬品食品衛生研究所
- 真木 一茂 (独)医薬品医療機器総合機構
- 松本 峰男 (独)医薬品医療機器総合機構

JPMA

- 中澤 隆弘 日本イーライリリー(株)
- 三分一所 厚司 第一三共(株)
- 渡部 一人 中外製薬(株)
- 中村 和市 塩野義製薬(株)

これまでの経緯(1)

- 2006年6月 ICH横浜会議
 - 既存ガイドライン見直しの必要性についての討議
- 2006年10月 ICHシカゴ会議
 - 改訂点の洗い出しを各極に要請
- 2008年6月 ICHポートランド会議
 - 各極から提案された改訂点を集約し、最終的に5項目に限定して、既存ガイドラインは保持したまま、このものの明確化を目的とした補遺を作成すること、この際、動物愛護(3Rs)の原則を考慮すること、で各極の合意が得られ、ICH S6(R1)として、EWGが構成された

これまでの経緯(2)

- 2008年10月 ICHブラッセル会議
 - 討議を要するとされた項目に関して、専門家によるプレゼンテーションを含むブレインストーミング並びにドラフト作成準備
- 2009年6月 ICH横浜会議
 - ドラフト作成開始
- 2009年8～10月 電話会議
 - 論点の整理
- 2009年10月 ICHセントルイス会議
 - 補遺文書の完成/Step 2に到達

Step2 ガイドラインの構成と主な内容

日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)
ICH S6の補遺:
バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価S6(R1)
ステップ2版
2009年10月29日付

1. 緒言
2. 動物種の選択
3. 試験デザイン
4. 免疫原性
5. 生殖発生毒性
6. がん原性

1. 緒言: 本補遺の目的

- 現行のICH S6ガイドラインに記載されている動物種の選択、試験デザイン、免疫原性、生殖発生毒性及びがん原性評価の項目について、明確化及び最新化を図ること。
- 尚、各項目はそれぞれ現行ICH S6ガイドラインと連動しており、その適応範囲を変えるものではない。

2. 動物種の選択

- 2.1 適切な動物種の選択のための手段
- 2.2 1種類又は2種類の動物種選択の基準
- 2.3 代替モデル(相同タンパク質、トランスジェニック動物、ノックアウト動物及び病態モデル)の位置づけ

2. 動物種の選択

2.1 適切な動物種の選択のための手段

- 以下のデータの活用を推奨
 - 動物種間の相対的な標的結合親和性、
 - 受容体ーリガンド結合占有率及び動態の質的・量的な比較、
 - 機能活性の評価、など
- 組織交差反応性をこの目的のために施行することは、推奨しない。

2. 動物種の選択

2.2 1種類又は2種類の動物種選択の基準

- 2種類の動物種による試験が求められるケースを同等の適切性を示すげっ歯類及び非げっ歯類がある場合に限ること。
- 短期試験のみ両者による試験を求めること。
- 長期試験は科学的根拠がない限りげっ歯類で行うこと。
- 相同タンパク質を用いた代替試験を2種類の動物試験とすることは推奨しないこと。

13

2. 動物種の選択

2.3 代替モデルの位置づけ

- ICH S6ガイドライン第3.3項の考え方はそのまま生かされる。
- 一方、これらモデル系は有害作用の確認には役立つが、曝露量に基づく量的なリスク評価には適さないなどの特性を理解した上で、有効活用されることが望まれる。

14

3. 試験デザイン

3.1 用量設定及び薬物動態/薬力学的原則の適用

3.2 反復投与毒性試験の最長期間

3.3 回復性

15

3. 試験デザイン

3.1 用量設定及び

薬物動態/薬力学的原則の適用

- **最高投与量**: 最高薬理作用量あるいは推定臨床曝露量の10倍までの高い方の用量として設定する。

論拠

1. バイオ医薬品で観察される毒性変化は過剰な薬理作用によるものであることが多く、off-targetの毒性は極めて稀であること。
2. 最高薬理作用量以上に投与量を上げても、薬理作用が強くなるのではなく作用持続が長くなるだけであること。
3. このようにして定められた最高投与量において毒性が観察されなかった場合、さらに高い用量で試験を追加しても役に立つ情報はあまり得られないことが確認されたこと。

- ※ この最高投与量の設定方法については、EWG以外の審査官を含め、合意を形成することが大切である。

16

3. 試験デザイン

3.2 反復投与毒性試験の最長期間

- オリジナルのICH S6ガイドラインの文言(原則6ヶ月)を支持することが合意された。
 - 論拠: これまでに開発されたバイオ医薬品について6ヶ月までの試験で毒性は評価できるという調査結果(Clarke et al., Duration of chronic toxicity studies for biotechnology-derived pharmaceuticals: Is 6 months still appropriate? Regul. Toxicol. Pharmacol., 50: 2-22, 2008)
- ※ この試験期間についてもいろいろな考え方があり、今後EWG以外から別の意見が出される可能性も残されている。

17

3. 試験デザイン

3.3 回復性

- 回復性試験は少なくとも1試験で実施すればよいこととなった(全ての投与試験施行の際に、回復群を加えて試験することは推奨しない)。
- なお、このものの目的は、
 - 作用の可逆性をみることにある。
 - 遅延性毒性を検出することは目的ではない。

18

4. 免疫原性

非臨床試験における免疫原性試験の

4.1 実施の意義

4.2 実施の必要性

19

4. 免疫原性

4.1 非臨床試験における免疫原性試験の実施の意義

- 試験結果の解釈、及び試験デザインの設定に有用である
- ヒトでの免疫原性を予測するものではない。

20

4. 免疫原性

4.2 非臨床試験における免疫原性試験の実施の必要性

- 免疫原性の検討が必要な場合には、抗体検出試験を実施すべき
- 以下の場合には、抗薬物抗体の測定は推奨しない。
 - 持続的な薬力学的活性が示され、薬物動態/トキシコキネティクスに予期せぬ変化がみられない場合。
 - 免疫介在性の反応の所見がみられない場合。

21

5. 生殖発生毒性試験

- 5.1 動物種の選択
- 5.2 妊孕性試験
- 5.3 胚胎児及び出生前/後の発達
- 5.4 試験の実施タイミング

22

5. 生殖発生毒性試験

5.1 動物種の選択

- 適切な動物種が2種以上存在する場合にも、妥当性が示されれば、胚・胎児発生への影響は動物種1種での評価可能とした。
- ヒト以外の霊長類(NHP)のみで薬理作用を示す場合には、臨床使用されるバイオ医薬品を用いたNHPでの評価を推奨する。
- また、妊娠への有害作用を示唆する十分な科学的根拠がある場合には、追加の非臨床試験実施を推奨しない。

23

5. 生殖発生毒性試験

5.2 妊孕性試験

- げっ歯類もしくはウサギが薬理作用を示す場合は、これら動物種を使用すべきである。
- ヒト以外の霊長類(NHP)のみで薬理作用を示す場合、性成熟に達したNHPを用いた3ヶ月以上の反復投与毒性試験の中での評価(生殖器の病理組織学的所見や性周期など)を推奨する。

24

5. 生殖発生毒性試験

5.3 胚胎児及び出生前/後の発達

- ヒト以外の霊長類(NHP)のみで薬理作用を示す場合、胚・胎児発生、並びに出生前及び出生後の発生への影響は、妊娠20日から出生までの投与による1試験(例: Enhanced pre- and post-natal development [ePPND] 試験)で評価可能とした。
- また、科学的妥当性が示されれば、げっ歯類での代替モデルによる試験でも評価可能とした。

25

5. 生殖発生毒性試験

5.4 試験の実施タイミング

- モノクローナル抗体、及び器官形成期における胚・胎児への曝露量が低いことが示されている場合は、臨床第Ⅲ相試験期間に胚・胎児発生毒性試験の実施が可能。
- また、以下の条件でePPND試験を実施する場合は、臨床第Ⅲ相試験実施にあたり、生後7日までの新生児に関する中間報告書を提出すれば良い。
 - ✓ NHPのみで評価可能なバイオ医薬品について、
 - ✓ 器官形成期における胚・胎児への曝露が認められる場合

26

6. がん原性評価

- 6.1 がん原性評価のあり方及びリスクコミュニケーション
 - 6.2 *In vitro*試験又は長期毒性試験の結果を踏まえたがん原性試験実施の必要性
 - 6.3 がん原性試験の方法
- EWG合意事項に関して、特に従来のげっ歯類を用いたがん原性試験の実施要件は、今後のパブリックコメントの内容次第では、Step 4合意にむけて議論の余地を残している。

27

6. がん原性評価

6.1 がん原性評価のあり方及びリスクコミュニケーション

- 既存のICH S1aガイドラインに準拠して、がん原性の評価の必要性を検討する。
- がん原性の評価が必要と判断される場合、入手可能な様々な情報を基に適切なデータの評価を行うことで、リスク評価が可能な場合は、試験は不要。
- これらの評価結果は、臨床現場とのリスクコミュニケーションやリスク管理計画及び市販後調査等に供されるべきである。

28

6. がん原性評価

6.2 がん原性試験実施の必要性 (1)

- 作用機序よりがん原性のリスクが懸念されるバイオ医薬品 (例: 免疫調節剤、成長因子) の場合:
 - *in vitro*試験又は長期反復投与毒性試験により、がん原性の懸念が改めて示された(裏付けられた)場合は、がん原性試験をあえて行う必要はない。
 - 一方*in vitro*試験又は長期反復投与毒性試験によりがん原性の懸念が認められず、かつ、がん原性に関する懸念を添付文書等へ記載することを控えたい場合には、申請者は当該懸念を軽減するために、適切ながん原性評価のための追加試験の実施を提案することができる。

29

6. がん原性評価

6.2 がん原性試験実施の必要性 (2)

- 作用機序からは、がん原性の懸念が不明であるバイオ医薬品の場合:
 - まず*in vitro*試験又は長期反復投与毒性試験においては、薬剤特性に応じた評価項目を追加して、より広範な評価を行うべきである。
 - これらの試験により、新たにがん原性の懸念が示され、かつ、当該懸念を添付文書等へ記載することを控えたい場合には、申請者は適切ながん原性評価のための追加試験の実施を提案することができる。
 - 一方、これらの試験によりがん原性の懸念が示されなかった場合は、がん原性試験は必要ない。

30