

ガイドライン (step 2) の項目と分担

1. 緒言 (EU)

- 1.1. ガイドラインの目的
- 1.2. 背景
- 1.3. ガイドラインの対象
- 1.4. 一般原則

2. 光安全性評価において考慮すべき事項

- 2.1. 光化学的特性 (JPMA)
- 2.2. 組織分布 (FDA)
- 2.3. 光安全性への懸念が既知な物質に対する構造的類似性 (PhRMA)
- 2.4. 薬理学的特性 (PhRMA)
- 2.5. 臨床情報 (ICH シンシナティ会議以後)

3. 非臨床光安全性試験 (EFPIA)

- 3.1. 光毒性
 - 3.1.1. 一般的考察 (光源を含む)
 - 3.1.2. In vitro 試験
 - 3.1.3. In vivo 試験
- 3.2. 光アレルギー性

4. 臨床試験における光安全評価 (ICH シンシナティ会議以後)

5. 試験戦略

- 5.1. 全身投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU)
- 5.2. 皮膚または眼に局所投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU/JPMA)

6. 光安全性試験結果の利用 (MHLW)

7. 備考 (保留)

8. 用語解説 (FDA)

今後の課題に対する情報収集とその項目担当

1. UV/可視光スペクトラムの波長の妥当性 (290 nm) について : EFPIA
2. リンク構造を有するバイオ医薬品の光安全性試験の必要性について :
EU/FDA/MHLW
3. モル吸光係数 1000 L/mol/cm 未満で in vivo 光毒性試験が陽性だった医薬品の有無について : EFPIA/JPMA/PhRMA
4. ROS アッセイに関するクロス・ラボラトリーバリデーション情報について : JPMA/EFPIA
5. 皮膚または眼への曝露に関する「critical threshold」について : PhRMA
6. 3T3 NRU アッセイに関する最大用量, 陽性判定基準, in vivo 光毒性物質との相関 (特に vitro(-),vivo(+)) について : EFPIA/PhRMA/JPMA
7. In vivo 試験法に関するサーベイの結果解析について : EFPIA/PhRMA

厚生労働科学研究費補助金（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）
平成22年度分担研究報告書

－バイオ医薬品の新しい課題についての調査研究－

研究分担者：平林 容子（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）
協力研究者：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1部）
松本 峰男（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）
中澤 隆弘（日本イーライリリー株式会社 薬事部前臨床、現アンジェスMG（株））
三分一所 厚司（第一三共株式会社 安全性研究所）
渡部 一人（中外製薬株式会社 富士御殿場研究所安全性研究部）
中村 和希（塩野義製薬株式会社 開発薬事部）

研究要旨

本研究は、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方法に関する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補遺（Addendum）の策定を支援する目的で、国内の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構〔PMDA〕および日本製薬工業協会〔JPMA〕）から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析を行うものであり、併せてICHの場での議論に資するための国内の意思統一をも図るものである。本年度は、昨年度の成果を元に引き続き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）での活動を中心に、これを支援する調査研究を行った。すなわち、昨年度10月のセントルイス会議にてStep 2文書として合意されたS6ガイドラインの補遺（S6（R1））案に対して収集したパブリックコメントを整理し、対応案の検討を行いつつ、派生ないしは関連する諸問題についても随時検討を行い、一定の成果を得た。また、S6ガイドラインの補遺（S6（R1））策定作業は、各極が収集したコメントを集約し、その対応を補遺に盛り込む作業を中心に、本年度内のStep 4到達を目指してEWG内での討議を重ねた結果、基本的な合意に達することができ、現在最終的な文書の校正を進めている。次年度以降も、Step4文書の和訳、パブリックコメント対応文書の作成などを含め粛々と研究を進める予定である。

キーワード：バイオ医薬品、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、S6（R1）

A. 研究目的

本研究は、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）

の策定を支援することを目的とし、国内の関係組織（独立行政法人医薬品医療機器総合機構〔PMDA〕及び日本製薬工業協会〔JPMA〕）から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析を行い、併せてICHの場での議論に資するための国内の意思統一も図るものである。

現行ガイドラインのアップデートについては、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、このものの明確化と拡充を目的とした補遺を作成すること、この際動物愛護の原則（いわゆる3Rs）を考慮すること、が、2008年6月のポートランド会議で合意されている。

補遺の策定が合意された項目は以下の通り：

- ① Species Selection（動物種選択）
- ② Study design（試験デザイン）
- ③ Reproductive/developmental toxicity（生殖発生毒性試験）
- ④ Immunogenicity（免疫原性評価）
- ⑤ Carcinogenicity（がん原性評価）

昨年度10月のセントルイス会議にてStep 2文書として合意されたS6ガイドラインの補遺（S6（R1））案に対して収集したパブリックコメントを整理し、対応案の検討を行いつつ、派生ないしは関連する諸問題についても随時検討を行い、一定の成果を得た。また、S6ガイドラインの補遺（S6（R1））策定作業は、各極が収集したコメントを集約し、その対応を補遺に盛り込む作業を中心に、本年度内のStep 4到達を目指してEWG内での討議を重ねた結果、基本的な合意に達することができ、現在最終的な文書の校正を進めている。

B. 研究方法

本研究は、昨年度に引き続き、PMDAより真木 一茂・松本 峰男各氏、JPMAより中澤 隆弘（6月よりアンジェスMG（株）に移動となるも、引き続き協力いただくこととなった）・三分一 厚司・渡部 一人・中村 和司各氏に研究協力者として参加いただくことで進めた。尚、PMDAの井上 達・小野寺 博志各氏には、オブザーバーとして、適宜参加していただいた。

1. バイオ医薬品の非臨床安全性試験法ガイドライン（S6ガイドライン）の補遺の策定に向けた専門家ワーキンググループ（S6（R1）EWG）への参

画

本研究グループは、昨年度に引き続き、頭記5項目に対してそれぞれとりまとめた対応案を元に、補遺策定のために開催されたタリン会議および福岡会議でのS6（R1）EWG及び、適宜行われたメールベースでの討論にも参画し、そこでの議論に対応するなど、補遺の文書Step4到達に向けた修正作業に従事した。新たな問題点については、随時、グループ内での議論を行い、日本側の意志統一と、そのS6（R1）EWGへのフィードバックを行った。

2. Step 2文書に対するパブリックコメントの収集とその対応

昨年度にS6（R1）EWGで合意に達したStep 2文書に対して収集したコメントを集約し、対応を協議した。必要に応じてコメント及びこれに対する日本側の見解を補遺策定に反映させるべく、EWGへの提案を行った。また、各極が収集したコメントとその対応案に関するタリン会議直前に配布された資料についてもこれを詳細に検討し、対応に関する日本側の意志統一を図った。

3. S6（R1）EWGでの議論に関連する諸問題の検討

本研究グループは、S6（R1）EWGでの議論に関連する諸問題について検討を進めている。本年度は、6月のタリン会議におけるStep4到達を見込んで関連課題に関するワークショップを企画・実行し、補遺策定にあたっての考え方やこれを支える背景としての調査研究結果などの周知を図った。

C. 研究結果

1. S6（R1）EWGへの参画

S6（R1）EWG は、欧州連合のDr. Jan-Willem van der Laanをラポーター（Rapporteur）として、6極（MHLW, JPMA, 食品医薬品局 [FDA] , 米国研究製薬工業協会 [PhRMA] , 欧州連合 [EU] , EFPIA）及び、カナダ保健省 [Health Canada]、バイオテクノロジー工業機構（BIO）からの参加者で構成され、タリン会議（平成22年6月7日～10日）、福岡会議（同11月8日～11日）のほか、電子メール交信を随時行い、作業を進めた。尚ICHでは、福岡会議から、三極以外の国の規制当局関係者などのオブザーバーとしての

参加を積極的に受け入れる方針をとることとし、S6 (R1) EWGにも台湾やインドからの参加者が適宜加わった。

本研究グループは、それぞれの出身母体における関係者等からの意見も収集した上で、随時電子メール交信や、5回にわたる分班会議（平成21年4月5日（電話会議）／4月7日／5月12日／5月24日／9月25日（電話会議））により対応を検討し、その結果をS6 (R1) EWG にフィードバックした。

特にタリン会議前におこなった4回の会議では、収集したコメントの整理とその対応案の協議を行い、EWGへの提案内容を決定し、翻訳およびその確認作業を行った（別添資料1）。また、タリン会議後、ラポーターのDr. van der Laanから、福岡会議でStep4に到達するために必要な論点の提案を求められたので、メールベースでこれに対応した。引き続き、結果として集められた各極からの意見を13項目に集約したissue list（別添資料2）への対応案の提出を求められたため、第5回目の班会議（電話会議）を行い、意見のすりあわせを行った。

現時点で昨年度報告したStep2文書から修正された主要な点および論点は以下の通りである。

1-1. 緒言

- S6とS6 (R1) との関係について：S6 (R1) はS6を補完するものであること、ただしS6の記載内容と違いがある場合はS6 (R1) が優先されることを記述した。尚、S6 (R1) が最終的に施行された場合には、S6とS6 (R1) とがセットでダウンロードされるよう各極の規制当局に依頼し、了承されている。
- 適用範囲について：抗悪性腫瘍薬に対しては既に成立した抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するS9ガイドラインを参照することとした。

1-2. Species Selection（動物種選択）

- 適切な動物種の選択における組織交差反応性（TCR）の有用性：Step2文書が強い否定表現であったために賛否両論の多数のコメントが寄せられた。EWG内でも討議を重ね、動物組織を用いたTCRを種選択に用いることは推奨しないこととし、種選択の一般原則の中に記載すること

とした。尚、TCRの意義やヒト組織を用いた場合の利便性などの記述は、種選択に直接関連するものではないため後注に移した。

- 毒素・化合物を結合した抗体の安全性評価方法：結合する物質が新規化合物である場合は、医薬候補物質としての評価に加えて、単体での安全性評価も適切に行うこととした。尚、既知物質で十分な安全性評価にかかる情報が得られれば、単体での検討は不要とした。

1-3. Study design（試験デザイン）

- 反復投与毒性試験の最長期間：現行のS6ガイドラインの文言（原則6ヶ月でよい）を支持することを再確認し、最終文書でも保持される方向で基本合意されることになったが、福岡会議でのStep4到達がならなかった要因の一つであった。
- 回復性：既にStep2文書で、試験施行の目的は作用の可逆性をみることにあり、完全な回復までの観察は必ずしも必要ではなく、また、遅延効果をみることは目的では無いこととし、またすべての用量ではなく、いずれか1試験で行えば良いこととしてあった。EWG外のFDAの意見として、完全な回復を要件とすることが求められたが、最終的にはこれを求めないことで合意できる予定である。尚、試験はヒトのリスク評価に適切な用量を選定することとし、どの用量を用いるかの妥当性は、申請者が説明することとした。

1-4. Immunogenicity（免疫原性評価）

- Step2文書からの変更はなかった。

1-5. Reproductive/developmental toxicity（生殖発生毒性試験）

- 一般原則－臨床候補品を用いた評価の推奨：NHPのみがrelevant animalである場合は、NHPでの評価が代替モデルの利用より優先されることとした。
- 一般原則－動物種選択：(1) ウサギがげっ歯類に比べてハザードの検出に有用であった実例が文献として存在（Khera, 1985）することから、EWGでの討議の結果、げっ歯類及びウサギが薬

理作用を示す場合には、原則として双方の動物種で胚・胎児発生（EFD）試験を実施すべきであることとした。（2）NHPとげっ歯類とウサギを含む3種以上のrelevant animalが存在する場合、げっ歯類とウサギを優先して評価することとした。（3）妊娠への有害作用を示唆する十分な科学的根拠（作用機序に関する遺伝子改変動物等の情報）があれば、追加の非臨床試験は必要ないこととしたが、EWG以外のFDAから異論が出され、福岡でのStep4到達が成らなかった要因の一つであった。“under appropriate circumstances”を加筆することを条件に、最終合意に達する予定である。

- NHPを用いた試験：NHPのみがrelevant animalである場合、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溶媒対照及び2用量（科学的根拠があれば1用量でも可）（例：Enhanced pre- and post-natal development [ePPND] 試験、(Stewart, 2009)）で評価可能とした。また、供試例数は生後7日の乳児数で各群6～8例とした。

1-6. Carcinogenicity（がん原性評価）

- 結果的には特段の変更なく、最終合意に至る予定。
- 尚、福岡でのStep4到達が成らなかった最大の要因として出されたEWG外のFDAの問題提起としては、（1）発がん性の懸念が不明の場合、リスクの軽減のために実施する追加試験に従来のげっ歯類を用いたがん原性試験を含まないとした点や、（2）発がんリスクの予測に有用な具体的な試験系や追加検査項目ないしはendpointに関しては、case by caseであり、現時点では明示しないとした点などがあったが、内部調整の結果、変更なしで合意に達する見込みである。

2. Step 2文書に対するパブリックコメントの収集とその対応

昨年度にS6（R1）EWGで合意に達したStep 2文書に対して平成22年1月8日～3月8日の2ヶ月間に国内で収集したパブリックコメントはのべ194項目に及び、これを整理しつつ対応を協議した。最終的

に29項目に集約して、日本側の見解を補遺策定に反映させるべく、EWGへの提案をおこなった（別添資料1）。また、コメントは、EWG全体としては、日米EUの製薬企業（20社超）の他、ICH規制当局（FDA、EMA、MHLW/PMDA、PEI）、学術団体（STP、ESTP）、動物愛護団体（ICAPP、NC3R's）、ICH以外の規制当局（Health Canada、Singapore、Korea、Chinaなど）から寄せられた。これらのうち、他極に提出されたコメントとその極の対応案に関するタリン会議直前に配布された資料についてもこれを詳細に検討し、論点になりそうなポイントの洗い出しや、その対応に関する日本側の意志統一を図った。

3. S6（R1）EWGでの議論に関連する諸問題の検討

本研究グループは、S6（R1）EWGでの議論に関連する諸問題について検討を進めている。本年度は、6月のタリン会議におけるStep4到達を見込んで関連課題に関する以下2つのワークショップを企画・実行し、補遺策定にあたっての考え方やこれを支える背景としての調査研究結果などの周知を図った。

- 第37回日本トキシコロジー学会学術年会 ワークショップ3「バイオリジクスの安全性評価における課題」（沖縄コンベンションセンター会議棟A1 [第2会場] 2010年6月17日9：00～12：00 [沖縄]）：補遺策定による現行ガイドラインの明確化及び拡充のポイントについて、S6（R1）EWGメンバーのうち真木一茂及びR.M. Lightfoot-Dunn（PhRMA代表）両氏に講演いただいた（別添資料3）。
- 第7回医薬品評価フォーラムーワクチン及びバイオ医薬品の非臨床開発ー第Ⅱ部「バイオ医薬品の安全性評価について」（日本薬学会長井記念ホール 2010年9月10日13：00～12：00 [東京]）：バイオ医薬品の非臨床試験に関する調査研究を行ったBioSafeの研究者からの提案に従い、Step4合意文書の公開と、その背景となったScientific backgroundのデータ紹介といった位置づけでのシンポジウムを念頭に共同シンポジウムの開催に向けて調整を進めた。開催形態としては、製薬協関係者以外にも広く聴講者を募ることが可能となる、レギュラトリーサイエンス部会主催

の頭記フォーラムによる開催が大野部会長のご尽力により了承された。一方、Step4到達が予定通りには進まなかったことから、本フォーラムではS6 (R1) EWGメンバーのM. Dempster, J. Sims, S. Heidel氏らを含め総勢10名で、ICH-S6 (R1) での論点に関連した科学的背景データに関して講演いただいた (別添資料4)。

D. 考察

以上、本研究は、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と拡充の必要性に対応したアップデートの手段としての補遺の策定を支援することを目的とし、これに資するための対応やこれらに必要な検討を行った。

S6 (R1) EWGにおける議論は、EWGメンバー内での考え方に基本的には相違はなく、比較的スムーズに進行したのに対して、EWGメンバーの出身母体からの要求はしばしば過大なものとなり、しかも直接の議論にならないがゆえに、対応に苦慮することになった。幸いにしてセントルイス会議までは、当初の計画通りの日程にそって進行し、Step 2合意に達することが出来たが、本年度中に行われた2回の面談会議ではStep 4での合意に至らず、先行きが不透明なままであった。一方、2月になって、当初より合意の妨げとなる異論の存在が懸念されていた最高容量設定、反復投与毒性試験の最長期間、発生生殖毒性における動物種選択の考え方、がん原性の評価などの事項に関して、福岡会議後に続けられていたFDA内部での調整がようやくまとまり、次回6月のシンシナティ会議を待たずにポスタル・サインオフでStep4に到達できる見通しがたったところである。

E. 結論

S6ガイドラインの明確化と拡充の為の補遺の策定を支援する目的で、国内の関係組織 (PMDAおよびJPMA) から研究協力者の参加を得て、関連情報の収集や解析・外部への発信、国内で収集したパブリックコメントの整理・対応の協議を行い、派生な

いは関連する諸問題についても随時検討を行い、合わせてICHの場での議論に資するための国内の意思統一を図り、S6 (R1) EWGにおけるS6ガイドラインの補遺案の策定作業に携わって一定の成果を得た。

F. 健康危険情報

該当しない

G. 研究発表

1. 論文発表

平林容子、安全性に関するトピックの動向「S6 (R1) : バイオ医薬品の安全性試験 (見直し)」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 41 (10) : 792-799, 2010.

2. 学会発表

該当しない

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当しない

2. 実用新案登録

該当しない

3. その他

該当しない

引用文献

Khera, K. S. (1985). Maternal toxicity: a possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. *Teratology* 31, 129-153.

Stewart, J. (2009). Developmental toxicity testing of monoclonal antibodies: an enhanced pre- and postnatal study design option. *Reprod Toxicol* 28, 220-225.

資料1 ICHS6ハバコメ対応案(対EWG_和文draft)

No.	コメント場所(行数)	項目	コメント内容	理由	追加	対応
1	iii	略語一覧	原文にFcRnを追加する。			
2	Page 1, Line 6	1.1 Purpose of the addendum	補遺の目的を限定しているが、他のICHガイドラインの變更も踏まえ、補遺を作成する必要がある。例えば、M3(R2)では、単回投与毒性試験は急性毒性試験となった。またS9では、抗がん剤の反復投与毒性試験は最長3カ月までとなっている。	他のICHガイドラインとの整合性を取るため	補遺の目的はS6と他のICHガイドラインとの整合性を取ることはないものの、混乱が予想される項目については補遺の各項目においてどのような考えべきかの指針を明確にしておく必要があるだろう。	
3	Page 2, Line 45-53	2.1 General Principles	45~49行目の段落と、50~53行目の段落を入れ替えたほうが良い。	一般的な方法を先に記した方が理解しやすい。(38~42行目の段落は外来の標的「細菌、ウイルス等」に対するモノクローナル抗体というバイオ医薬品の中の限定されたものが対象である。一方、43~47行目の段落は一般的なバイオ医薬品が対象である。)	EWGに段落を入れ替える変更を提案する。	
4	Page 2, Line 46	2.1 General Principles	「病態動物を用いた薬理試験において安全性評価を行うことも可能である」といった選択の余地を残した表現に変更して欲しい。	薬理試験として実施する「感染治癒試験」などに於いて、安全性についても評価の参考になる。	本文の "It is desirable to evaluate safety in an animal model of disease" の animal model of disease を修飾する。以下の内容文言の追加を提案する。「必ずしも通常の試験で観察すべき全体的結果を網羅することは出来ないけれども」	
5	Page 2, Line 47	2.1 General Principles	ヒトの安全性評価に有用な情報が得られるか疑問で、再考すべきでないか。	薬理作用を示さない動物を用いた短期試験を実施する意義がわからない。	EWGに、Safety pharmacologyの考え方に則った動物個体への投与試験の必要性について記載を準備することを提案する。	
6	Page 2, Line 52	2.1 General Principles	ここでいう動物種選択の妥当性が意味するところを明確にして欲しい。	短期試験の意味するところを明確にするため。	短期安全性試験を、単回投与試験へ変更する可能性についても提案する。	
7	Page 2, Line 54	2.1 General Principles	短期安全性試験をより具体的に記載して欲しい。and/or animal models of diseaseを削除する。	Line 50-53のバグラフにおいて、病態動物モデルの使用になぜ価値があるのかわからない。	文章の作成当初に念頭にあった「定常状態では発現しない標的を対象にした医薬品の場合」という条件文を挿入するようEWGに提案する。	
8	Page 2, Line 60-74	2.2 Tissue Cross-reactivity (TCR)	「toxin or toxicant」を化合物に変更して欲しい TCRを使用するかどうかはケースバイケースで判断するよう記載の方が望ましい。 組織交差反応性が不適切であるとした理由について説明ないしはこれを裏付ける引用文献等を示していただきたい。 組織交差反応性で動物種を選択することが適切ではないのであれば、現行ICH S6の記載を変更していただきたい	「毒素又は毒物」のみでなく、PEGのような薬理活性とは別の機能を有する分子を組み込む場合もある。 TCRにより動物種間の毒性の違いを理解するのに役立つこともある。 複数要因があると思われるが、その中でもどのような点で不適切と考えられるかの背景・根拠などが示されていない。 補遺でガイドラインの記載内容を変更すると混乱を招くので、(補遺での対応を止めて、むしろ)現行ガイドラインの記載をリバイスすべきである。	EWGに「化合物」への変更を提案する。 EWGに対して、文献が発刊されていないこと、配付された資料によっても、不適切として否定する根拠に乏しいと判断されることから、現在の表現を、和らげる必要性があるなどの認識を表明する。一方、現行S6ガイドラインでは、あたかも他の方法を排除しているかのような誤解が生じているものと思われるので、対応案として、「現在ほ他にも有効な手段があり、TCRを用いる手法が全てではない」という表現を盛り込むことを提案する。	
9	Page 2, Line 76	2.3 One of Two species	複数の候補動物種があった場合の選択基準が不明確である。	例えばラット、イヌ、サルに薬理作用がある臨床候補品があった場合、げっ歯類と非げっ歯類の2種で短期毒性試験を実施する際に、非げっ歯類はどちらか一方(例えば、イヌ)だけで良いのか？	当該本文の冒頭に、条件文を追記することをEWGに提案する。例えば、「Relevant animalが複数ある場合でも、2種の動物で短期試験を行う必要があるのは、げっ歯類と非げっ歯類とにそれぞれRelevant animalがある場合であり、この場合...	

No.	コメント場所(行数)	項目	コメント内容	理由	対応
10	Page 2, Line 78	2.3 One of Two species	"toxicological findings from these studies are similar."に、毒性が全く認められない場合も含まれる場合は、その旨加筆して欲しい。	「同じように」毒性が全く認められない場合の考え方が知りたい。	2種が共にRelevant animalであることが前提となっているため、同等に毒性がない場合も含まれる。このことが明らかになるような修飾文の加筆を提案する。
11	Page 2, Line 86	2.4 Use of Homologous Proteins, Transgenic models, KOs and Disease Models	ノックアウトマウスやSIRNA導入マウスなど、他にも利用可能と思われるモデルについて言及して欲しい。	これらの公表データについても有用であると思われるため。	コメントに挙げられた例以外にも、例えばKOマウスについてもconditional KOなどが規定され、個別に挙げるとキリがないので、「Transgenic models, KOs」を「gene modified models」に変更することをEWGに提案する。
12	Page 2, Line 89 to 93	2.4 Use of Homologous Proteins, Transgenic models, KOs and Disease Models	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を用いて得られた試験に対する考え方を、相同タンパク質を用いた代替試験に対する考え方と同様に追記希望。	S6第3.3項にも今回のS6(R1)の記述にも相当する記載はないため。	以下の変更をEWGに提案する。 1) Line 89からの一文は前のパラグラフに続ける。 2) "Homologous proteins"を"These alternative approach"に変更する。
13	Page 3, Line 99	3.1 Dose Selection and Application of PK/PD Principles	低分子化学合成医薬品でよく用いられる最高投与量設定方法(Maximum Feasible Dose)あるいは臨床用量の50倍)は適さないことが多い旨を追記してほしい。	バイオ医薬品と低分子化学合成医薬品とでは毒性の現れ方が異なるため、同じ設定方法を用いるべきでない。	「バイオ医薬品では低分子化学合成医薬品でよく用いられる最高投与量設定方法(Maximum Feasible Doseあるいは臨床用量の50倍)は適さないことが多い。」と追記することをEWGに提案する。
14	Page 3, Line 104	3.1 Dose Selection and Application of PK/PD Principles	低用量を設定する科学的根拠とはどのようなケースを指しているのか？	明確化のため	低用量を選択すべきケースとしてはベル型の用量反応曲線を示す場合や高い用量がMFDを超えている場合が考えられる。したがって、unless scientific data, such as bell-shape dose response curve or maximum dosing feasibility, supports a lower doseと変更することをEWGに提案する。
15	Page 3, Line 105	3.1 Dose Selection and Application of PK/PD Principles	臨床での最大曝露量とはPhase I試験の予定最高投与量なのか、有効性を評価する臨床試験での予定最高用量なのか？また、曝露量とはAUC、Cmaxあるいは他のPKパラメータのどれをベースに考えるのか？	基準となる臨床曝露量の定義を明確にするため	「有効性を評価する臨床試験での予定最高臨床曝露量(AUCあるいは適切なPKパラメータ)の10倍までの・・・」に変更することをEWGに提案する。
16	Page 3, Line 113	3.2 Duration of Studies	反復投与毒性試験の期間は6ヶ月間が妥当と考える根拠を示してほしい。	根拠を明確にするため	論文(Clarke J et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2008; 50: 2-22)を引用することをEWGに提案する。
17	Page 3, Line 114	3.2 Duration of Studies	"useful information to change the clinical course of development"は「リスク評価に重大な影響を及ぼすほどの有用な情報」に訂正すべき	明確化のため	左記の修正をEWGに提案する。
18	Page 3, Line 115	3.2 Duration of Studies	抗悪性腫瘍剤として用いるバイオ医薬品では3力月までの試験で十分であることを追記すべきである。	S9との整合性を取るため	「なお、抗腫瘍作用を有するバイオ医薬品の反復投与毒性試験については、ICH S9ガイドラインの投与期間を参照すること。」の追記をEWGに提案します。
19	Page 4-6	5 Reproductive and Developmental Toxicity	「ICH S5」および「ICH S5a」は、「ICH S5(R2)」または「注5(2.1)」は「注5」とする方が適切でないか？	ICH S5が、ICH S5(R2)に改訂されたため	ご指摘の点について、EWGに提案させていただきます。
20	Page 5, Line 173 and 177	5.1 General Comments	「ノックアウトマウス」及び「トランスジェニックマウス」の用語は、「遺伝子改変動物」とする方が適切でないか？	妊娠への有害作用を示唆する科学的根拠としてノックインマウス等のデータも役立つため	ご指摘の点について、EWGに提案させていただきます。

資料1 ICHS6パブコメ対応案(対EWG_和文 draft)

No.	コメント場所(行数)	項目	コメント内容	理由	対応
21	Page 5, Line 196	5.2 Fertility	"it would not be appropriate to produce..."は、下線部のように変更した方が適切と考える。「相同タシバク質又はトランスジェニックモデルを用いることは、必ずしも必要となるものではない。」	相同タンパクやトランスジェニックモデルが有用である場合もあるため。	ご指摘の点について、EWGIに提言させていただきます。
22	Page 6, Lines 214-217	5.3 Embryo-fetal and Pre-/Post-Natal Development	妊娠動物数については、評価の定まっていない文献をもとに条件を記載するのではなく、ICH S5(R2)に準ずると記載する方が適切でないか。	ICH S5(R2)ガイドラインの注13及び注23において、動物数は統計学的に必要な数と記載されているため。	ご指摘の点について、EWGIに提言させていただきます。
23	Page 6, Lines 220-226	5.3 Embryo-fetal and Pre-/Post-Natal Development	"An example of an appropriate ... hazard to embryo-fetal development."の記載は、脚注に記載する方が適切でないか。	当該記載は、具体例を示すため。	ご指摘の点について、EWGIに提言させていただきます。
24	Page 6, Line 239-241	5.4 Timing of studies	"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"との記載を削除し、「げっ歯類又はウサギが適切な動物種の場合には、生殖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」とする方が適切でないか。	胚・胎児への曝露の有無、及び生殖発生毒性試験の種類を問わず、生殖発生毒性試験の実施時期はICHM3(R2)ガイドラインに従うべきであるため。	ご指摘の点について、EWGIに提言させていただきます。
25	Page 6, Line 242-243	5.4 Timing of studies	"For oncology products which fall within the scope of ICH S9, see this guidance for aspects relating to timing"との記載を削除し、5.1一般コメントの項に「抗腫瘍作用を有するバイオ医薬品の生殖毒性試験については、ICH S9 ガイドラインを参照すること」と追記することが適切でないか。	ICH S9ガイドラインには、生殖発生毒性試験の実施時期だけでなく、動物種の選択や試験の必要性が記載されていることから、それらと整合性を取るため。	ご指摘の点について、EWGIに提言させていただきます。
26	Page 6, Line 245-247	6. Carcinogenicity	"The need for a product-specific ...duration (see ICH S1a)"の文章の考慮される条件に以下、下線部の文言を加える、「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、生物学的活性及び作用機序の評価に基づいて考慮される(ICH S1aガイドライン参照)」。トランスジェニック動物、ノックアウト動物を「遺伝子改変動物」に修正する	他の医薬品同様、バイオ医薬品においても、がん原性評価の必要性は、「生物学的活性及び作用機序の評価」に依存すると考えられるため。「内容の事項はS1aで規定されている。またICHガイドラインの命名法に従い、S1aを修正。	記載を追加することを、EWGIに提言いたします。
27	Page 6, Line 250	6. Carcinogenicity		いずれの動物とも、遺伝子改変動物に含まれる	他の項目における該当箇所も含めて修正することを、EWGIに提言いたします。
28	Page 7, Line 263	6. Carcinogenicity	[in vitro試験]の内容をICH S6ガイドライン本文の記述を参考にして、例えば「受容体を発現する正常細胞または悪性腫瘍細胞を用いて、増殖能力を調べるin vitro試験」等のように具体的に示す。	適切な試験を明確に記載する必要がある。従来のin vitro遺伝毒性試験バッテリーと誤解される懸念がある。	記載を追加することを、EWGIに提言いたします。
29	Page 7, Line 280	7. Note 1	"High molecular weight proteins (>5,000 D) do not cross the placenta by simple diffusion"との記載について、根拠となる文献を引用していただきたい。	根拠を明確にするため。	ご指摘の点について、EWGIに提言させていただきます。

ISSUE LIST

ADDENDUM TO ICH S6: PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF
BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS S6 (R1)

August 17, 2010

1	Formulation of the preamble. It was agreed to have a preamble, but we did not discuss the final wording. When we agree on the text a similar sentence can be removed from 1.1.
2	2.1 last paragraph Species selection for an Antibody-drug/toxin conjugate. We discussed that and agreed on provisional wording including note 1. We have to agree on the final wording.
3	2.2 The text on TCR is completely rewritten. Some wordsmithing has to be done. Furthermore the status of the underlying manuscripts has to be updated. Are they publicly available already?
4	2.3 One or two species First paragraph. This is the explanation that safety assessment of biopharmaceuticals allows for another approach as compared with small molecules. Final wording to be agreed.
5	2.3. One or two species 4 th (last) paragraph. This paragraph contains the proposal under which conditions having only one species for EFD would be appropriate (acceptable). FDA has announced that there are some examples that a rabbit has additional value over the rat. Please provide these examples to discuss the impact. Final wording to be agreed.
6	3.1 Dose selection 3 rd paragraph The wording of the situation where PD endpoints are not available may require additional discussion. Are examples available?
7	5.1 General Comments Last paragraph. The EFPIA has proposed to revisit this text, but we have not discussed it yet (indicated by Maggie Dempster).
8	5.3 EFD and PPND Note 3 (endpoints in pups and treatment after delivery) needs further discussion.
9	5.3. EFD and PPND 6 th paragraph. Do we need one or two treatment groups?
10	5.4 Timing How to demonstrate embryo-fetal exposure (in vivo) etc..
11	6 Carcinogenicity What are additional studies? Is this including a 2 yrs study? Discussion about general sentence in S6.
12	Note 2 Pauline Martin has provided a list of literature during a presentation at the ILSI-HESI meeting in April/May 2010.
13	5.3 and Note 5 Enhanced PPND. Jarvis Paper published now. Discussion on the level of reassurance and the number of animals.

Jan Willem van der Laan
Rapporteur S6.

第37回日本トキシコロジー学会学術年会
沖縄コンベンションセンター会議棟 A1 [第2会場]
2010年6月17日 9:00~12:00 [沖縄]

ワークショップ3

W3 バイオロジクスの安全性評価における課題

座長：平林 容子（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）
中澤 隆弘（日本イーライリリー薬事部）

W3-1 S6 (R1) 改訂のポイント

○真木 一茂
〔独〕医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部

W3-2 アメリカにおけるバイオテクノロジー応用医薬品の非臨床安全性評価

○Ruth M LIGHTFOOT-DUNN
Comparative Biology & Safety Sciences, Amgen Inc.

W3-3 バイオ後続品のガイドライン施行1年での現状

○荒戸 照世
〔独〕医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部

W3-4 細胞治療・再生医療や核酸医薬などの先端医薬品の品質・安全性評価

○山口 照英
国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

W3-5 「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について

○大澤 智子
〔独〕医薬品医療機器総合機構生物系審査第一部

第 7 回医薬品評価フォーラム – ワクチン及びバイオ医薬品の非臨床開発 –

日時 2010 年 9 月 10 日(金) 9:00~19:00

会場 日本薬学会長井記念ホール(渋谷区渋谷 2-12-15 Tel 03-3406-9125)

主催 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会

プログラム

9:00- 9:05 開会挨拶 望月正隆(医薬品評価フォーラム世話人代表、東京理科大)

<第 I 部(午前): ワクチン開発における非臨床の課題について>

座長: 山西弘一(医薬基盤研)、平山佳伸(総合機構) ⇒ 三宅真二

- | | | |
|-------------|--|-------------|
| 9:05- 9:35 | ワクチン開発の今後の展望(仮題) | 山西弘一(医薬基盤研) |
| 9:35-10:35 | 非臨床ガイドラインの解説(仮題) | 浜口 功(国立感染研) |
| 10:35-11:05 | 国内審査状況(仮題) | 三瀬勝利(総合機構) |
| 11:05-11:50 | 生物学的製剤基準のあり方(仮題) | 池田昇司(EFPIA) |
| 12:00-13:00 | 昼食休憩(12:00 から世話人会を開催しますので会議室にお集まりください) | |

<第 II 部(午後): バイオ医薬品の安全性評価について>

ICH-S6(R1)での主要改訂点解説と背景データのケーススタディ(仮題)

座長: 平林容子(国立衛研)、中澤隆弘(アンジェス MG)

- | | | |
|-------------|---|---|
| 13:00-13:10 | イントロダクション1 | 平林容子(国立衛研) |
| 13:10-13:20 | Overview of the Symposium | M. Rogge (Biogen-Idec) |
| 13:20-14:10 | Study Design Considerations: | M. Dempster (GSK), T. Reynolds (Genentech) |
| 14:10-15:00 | Unique PK/PD Properties and FIH Considerations: | M. Rogge (Biogen-Idec), P. Lloyd (Novartis) |
| 15:00-15:15 | 休憩 | |
| 15:15-15:25 | イントロダクション2 | 中澤隆弘(アンジェス MG) |
| 15:25-16:15 | Options to Address Reproductive Toxicity: | J. Sims (Novartis), P. Martin (Centocor) |
| 16:15-17:05 | Immunogenicity: | M. Todd (Pfizer), D. Herzyk (Merck) |
| 17:05-17:55 | Carcinogenicity Assessment: | S. Heidel (Eli Lilly), J. Vahle (Eli Lilly) |
| 17:55-18:10 | 休憩 | |
| 18:10-18:50 | パネルディスカッション | |
| 18:50-18:55 | Closing remarks | 大野泰雄(レギュラトリーサイエンス部会長) |
| 18:55-19:00 | 閉会挨拶 | 稲津水穂(第7回実行委員長) |
| | 次回予告 | 川口正良(日本製薬協) |

参加費 5000 円。同時通訳がご利用できます。なお、懇親会は開催いたしません。

申込先: <https://x142.secure.ne.jp/~x142026/cgi-bin/app09/1272335839/entrance.cgi>

問合せ先: ノバルティスファーマ株式会社 稲津水穂 E-mail : iyakuhin.forum@novartis.com

安全性に関するトピックの動向
S6(R1) : バイオ医薬品の安全性試験 (見直し)^{*2}

平林 容子^{*1}

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
Vol. 41, No. 10 別刷 (2010年)
財団法人 日本公定書協会

安全性に関するトピックの動向

S6(R1) : バイオ医薬品の安全性試験 (見直し)*2

平林 容子*1

1. はじめに

筆者は、S6(R1)「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 (見直し)」のトピックリーダーを務めています。

本トピックはセントルイス会議で Step 2 に到達しましたので、本稿では Step 2 ガイドラインの構成を中心に説明します。

2. 活動目的と参加パーティ (Table 1)

S6(R1)EWG の活動目的は、現行の S6 ガイドラインの最新化と明確化を目的とした addendum (補遺) を作成することであり、3 極 6 パーティ+オブザーバーで議論を進めました。

なお、日本の EWG メンバーは、Table 2 に示す 7 人です。

3. これまでの経緯 (Table 3)

現行の S6 ガイドラインは、約 10 年前の 1997 年に Step 4 に到達し、日本では 2000 年 (平成 12 年) に通されました¹⁾。このガイドラインの適用範囲は、バイオ医薬品で、有効成分としてタンパク質あるいはペプチド製剤などが含まれますが、核酸医薬品などは除かれています。

S6 の基本コンセプトは、標的特異性が高いという性質に基づき、それぞれの候補医薬品ごとに適切な評価方法で試験を行う、ケース・バイ・ケースということです。

S6 ガイドラインが発効されて約 10 年経ち、多くの新

しいバイオ医薬品が出て来ましたので、何らかの見直しが必要ではないかとの意見があり、2006 年 6 月の横浜会議で行われた安全性 (非臨床) のブレンストーミングで、見直しの必要性が討議されましたが、各極間での非調和というべき問題はない、とのことでした。

その後、見直しが本当に必要かどうかを含め、各極に改訂点の洗い出しが要請され、2007 年に各極がそれぞれワークショップ等を行い、改訂点が検討されました。

そして、2008 年 6 月のポートランド会議において各極で検討した改訂点を集約し、最終的に後述する 5 項目 (Table 4) に限定して、既存ガイドラインの明確化を目的とした補遺を作成することとなりました。

改訂のフォーマットを補遺とした理由は、現行のガイドラインに何らかの見直しが必要ということにはなりませんが、基本理念など、コンセプトを変更するような大きな間違いは含まれず、したがって現行ガイドラインそのものを改訂する必要はないと考えたからです。

また、Q&A のフォーマットを主張する極もありましたが、特定の例に偏った誤った情報を発信する危険性が高いことを考慮し、今回は補遺で説明を加えることとしました。

2008 年 10 月にブラッセルで ICH-S6(R1) の EWG としての初回の会議を開催し、討議を要すると考えられた項目に対し、専門家によるプレゼンテーションを含むブレンストーミングを行い、ドラフトの作成準備をしました。

2009 年 6 月の横浜会議でドラフト作成を開始し、電話会議を経て、今回のセントルイス会議で補遺の文章がほぼできあがり、Step 2 に到達することができました。

*1 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 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

*2 当協会主催の「第 21 回 ICH 即時報告会」(平成 21 年 11 月 25 日) における講演による。

Table 1 活動目的と参加パーティ

<ul style="list-style-type: none"> ■ 活動目的 : ICH プロセスに従い, バイオ医薬品に関する既存ガイドライン (ICH S6) の明確化を目的とした当該ガイドラインの補遺を作成すること ■ 参加パーティ <ul style="list-style-type: none"> - 日本 : MHLW, JPMA - 米国 : FDA, PhRMA - 欧州 : EU, EFPIA オブザーバー <ul style="list-style-type: none"> - Health Canada 営利団体 <ul style="list-style-type: none"> - BIO - WSMI, IGPA (present for some discussion)
--

Table 2 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 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)

Table 3 これまでの経緯

<ul style="list-style-type: none"> ■ 2006年6月 ICH 横浜会議 <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> - 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 <ul style="list-style-type: none"> - 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, 既存ガイドラインの明確化を目的とした補遺を作成することを目的に, ICH の正式トピックとして採択 [ICH S6 (R1)] ■ 2008年10月 ICH ブラッセル会議 <ul style="list-style-type: none"> - ICH S6 (R1) EWG の初会合として, 討議を要するとされた項目に関する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 <ul style="list-style-type: none"> - ドラフト作成開始 ■ 2009年8~10月 電話会議 <ul style="list-style-type: none"> - 論点の整理 ■ 2009年10月 ICH セントルイス会議 <ul style="list-style-type: none"> - 補遺文書の完成/Step2 に到達

4. Step 2 ガイドラインの構成と主な内容

Step 2 ガイドラインの構成は, 以下6項目からなります。即ち, 1. Introduction (緒言), 2. Species selection (動物種の選択), 3. Study design (試験デザイン), 4. Reproductive and developmental toxicity (生殖発生毒性), 5. Immunogenicity (免疫原性), 6. Assessment of carcinogenic potential (発がん性試験) です。次にそれぞれの項目について説明いたします。

Table 4 1. INTRODUCTION

<p>Purpose of the Addendum</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ The purpose of the addendum is to provide clarification on and an update of the following topics discussed in the original ICH S6 guidance: <ol style="list-style-type: none"> 1. Species selection 2. Study design 3. Reproductive and developmental toxicity 4. Immunogenicity 5. Assessment of carcinogenic potential ■ Scientific advances and experience gained since publication of the original ICH S6 guidance call for this addendum. ■ This guidance should facilitate to reduce the use of animals in accordance with the 3Rs (reduce/refine/replace) principles and reduce the use of other drug development resources

4.1 緒言

補遺の目的は, Table 4 に示す5項目に対して現行のガイドラインの内容を最新化及び明確化することが挙げられています。ここに至った背景としては, S6 ガイドライン制定後10年が経ち, この間の知見の集積や, 科学的な技術の進展, 更に, 実際に申請実例が増えて経験も積み上がってきたことなどにより, 最新の推奨される評価方法を導き出す手助けとして, また, 今後各極間に発生しかねない非調和を減らすために, 現実に即した内容での補足説明を加える必要がでてきたということです。

更に最近の動物愛護の観点から, 実験動物の3Rs (reduce/refine/replace) についても配慮することとなりました。

4.2 動物種の選択 (Table 5)

動物種の選択については, 基本理念の変更はありませんが, 少し説明を加えました。また, Tissue Cross-Reactivity (組織交差反応性), 1種か2種かという動物種の選択数, 及び適切な動物種がいなかった場合の代替モデルの利用について討論しました。

4.2.1 一般原則

基本理念, すなわち試験に当たっては薬理学的な反応性, 応答性のある適切な動物種 (relevant animal) を使うべきであり, そういった動物種を使わない試験では正しい「答え」を得ることができないとの理念は, S6 ガイドラインと変更ありません。ただし, 適切な動物種が得られないケースがいくつか想定され, これらについて説明を加えました。

一つ目は, 標的とする分子が常に発現しているわけではない場合です。例えば疾患特異的に発現するような場合は当該の疾患モデル動物の利用を考えることとなります。そうしたモデル動物での評価が可能であるかどうかは, 結合親和性など, *in vitro* 系を中心とした試験で判

Table 5 2. SPECIES SELECTION

2.1 General Principles

Absolutely, relevant animal should be used. But If no relevant species available when...

- The target is not constitutively expressed in typical preclinical species
 - Primarily, binding affinity and activity in cell-based systems can be sufficient
- Safety evaluation of biopharmaceuticals directed at foreign targets: Monoclonal antibodies and related products directed at foreign targets (i.e., bacterial, viral, etc.)
 - It is desirable to evaluate safety in an animal model of disease.
 - Where this is not feasible, a short-term safety study (see ICH S6) in one species (choice of species to be justified by the sponsor) can be considered and appropriate risk mitigation strategies should be adopted for clinical trials. No additional toxicity studies are appropriate.
- Novel toxin or toxicant incorporated as an antibody-drug/toxin conjugate (ADC): Should be assessed in two species
 - One rodent and one non-rodent
 - Where possible, preference should be given to species that exhibit target-specific binding.
- For toxins or toxicants which are not novel and for which there is a sufficient body of scientific information available, safety evaluation of ADC in a single relevant species should suffice.

2.2 Tissue Cross-Reactivity (TCR):

Immunohistochemical examination of potential binding of monoclonal antibodies and related products to the target epitope

- Based on recent scientific data, the text in ICH S6, Section 3.3 paragraph 2 is no longer appropriate.
- To assess target expression has still limited merit but not be used for selection of relevant species for safety evaluation.
 - Other techniques that assess target expression (e.g. in situ hybridization, flow cytometry)
 - TCR data with human tissues can provide useful information

2.3 One or Two Species

- If there are two pharmacologically relevant species for the clinical candidate (one rodent and one non-rodent)
 - Both species should be used for short-term (up to 1 month duration) toxicology studies.
 - Longer-term studies in one species are usually considered sufficient if the toxicological findings from these studies are similar in both species
 - The rodent species should be considered
 - Studies in two non-rodent species are not appropriate.
- The use of one species is justified when the biological activity of the biopharmaceutical is well understood or the clinical candidate is pharmacologically active in only one species.
- Studies in a second species with a homologous product are not considered to add further value for risk assessment and are not recommended.

2.4 Use of alternative models

- Homologous proteins
 - can be used for hazard detection and understanding the potential for adverse effects by control group & one dose group
 - not for exposure-based quantitative risk assessment

断できるものと考えています。

二つ目は、標的が外来因子、例えば細菌やウイルスなど、本来動物の体内に存在しない場合は、健康な通常の動物種では候補医薬品の薬理効果を見ることができません。この場合でも、安全性薬理試験の考え方に則り、ヒトへの投与の前に1回は動物に投与することとなっています。その際にどういった動物種を選択するかは、スポンサーがどのようなものをどういった規準で選んだかに対して規制側が判断するという手順を踏みたいと考えています。

三つ目は、抗体に毒素や毒物を結合させ、特異的な薬物送達システムとして対象の細胞や組織の障害・致死を誘導する候補医薬品の場合です。これらの毒性に感受性を有し、当該の抗体にも応答するような動物種で見ることが望ましいということになります。ただし、こうした条件が整わない場合には、毒素や毒物は化成品ですので、抗体から乖離して単体となった場合を念頭に、二種の動

物種（少なくとも一種類のげっ歯類と非げっ歯類）で試験を行うこととなります。なお、結合している毒素ないしは毒物が新規の化合物ではなく、既に様々な情報が分かっている場合は、外来因子に対すると同様の考え方で1種類の動物で短期試験を実施し、それ以上の試験は必要ないと考えています。

4.2.2 組織交差反応性

免疫組織学的手法を用いた組織交差反応性は、S6ガイドラインには、標的分子の発現を survey する方法として推奨されています。しかし、PhRMAが行った各社の実体験に基づく調査結果では、この方法で得られる結果には擬陽性や偽陰性が多く、動物種の選択には使えないということがデータとして示されました。そこで、この目的のために用いるのは適切ではないとしました。

一方で、種選択の項としては主題から外れる形になりますが、標的分子の発現組織・臓器の分布を把握することは重要と考えており、in situ hybridization など、別の

手法についての記載を加えました。更に、ヒト組織を用いた組織交差反応性は、標的組織・臓器の把握のために有用な情報を与えると考えています。

4.2.3 One or Two Species

試験に用いる動物種の数については、S6 ガイドラインには基本は2種類と書かれていることから、例えば適切な動物種が1種類しかなかった場合に、2種目の動物種をどうするかといったことが、各極の非調和に繋がっていました。

そこで、これらを整理して出された考え方は以下の通りです。

まず薬理的に適切な動物種が複数あった場合には、げっ歯類1種と、非げっ歯類1種で、それぞれの短期試験を行い、両者の毒性学的表徴がほぼ同一であると判断された場合は、長期反復毒性試験はいずれかの1種類だけで良く、できればげっ歯類の使用を勧めるということです。

次に適切な動物種が1種だけの場合、臨床候補品がそのまま適用できれば、その試験結果のみで判断することとし、何らかの代替モデルシステムを使った2種目の試験を行う必要はないと考えています。

4.2.4 代替モデルの利用

適切な動物種がない場合、何らかの評価をするために、受容体のヒト型化動物や、臨床候補品の被検動物に対する相同タンパク質の使用などが考えられます。ただし、この場合の目的は hazard detection にありますので、科学的な根拠があれば、用量反応を見る必要はなく、適切な一つの用量で良いと考えています。つまり、代替モデルを用いた試験では、定量性に対する外挿は困難であり、定性的な結果の獲得を目指すことになります。

4.3 試験デザイン (Table 6)

試験デザインについては、用量設定及び試験期間の問題、更に回復性について討論しました。

4.3.1 試験用量の設定

特に最大投与量について討議いたしました。バイオ医薬品の特性として、受容体原性応答に基づいた標的性が高く、有害影響は薬効の延長線上としてはみられても、標的外の有害影響はみられないということがあります。このため、最大耐量まで投与しても有害影響はなかったというような評価を求められることがあります。一方、受容体の応答性を超えた大用量を投与しても反応性が増強することはなく、むしろ受容体の発現減弱を惹起して応答性が減少するケースもあるので、最大投与量は、薬理作用が最大になる、もしくは臨床的に使われる最大曝露量の10倍程度以内の投与で十分と考えています。

Table 6 3. STUDY DESIGN

<p>3.1 Dose Selection and Application of PK/PD Principles Absolutely, relevant animal should be used. But If no relevant species available when...</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ PK-PD approaches can assist in high dose selection <ul style="list-style-type: none"> i) the maximum intended pharmacological effect ii) up to 10-fold exposure multiple over the maximum exposure. <ul style="list-style-type: none"> - The highest of these two doses should be chosen as the high dose group in pre-clinical toxicity studies unless scientific data supports a lower dose. ■ Where PD endpoints are not available, then an up to 10-fold multiple over the highest anticipated clinical exposure is sufficient. <p>3.2 Duration of studies</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Agreed on chronic study duration: 6 months sufficient, supported by the scientific experience with biopharmaceuticals to date. <ul style="list-style-type: none"> - Studies of longer duration are not anticipated to provide useful information to change the clinical course of development <p>3.3 Recovery</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Recovery of pharmacological and toxicological effects with potential adverse clinical impact should be understood <ul style="list-style-type: none"> - This information can be obtained by at least one study - The purpose is to examine reversibility of these effects, not to assess delayed toxicity

4.3.2 試験期間

試験期間については、これまでの経験に基づく BioSafe の行った調査研究から、約6ヶ月間の試験を実施すれば、それ以上の長期試験で現れる有害影響を一通り見ることができると示されましたので、6ヶ月より長期の試験は原則として求めないことを記載しました。

これについては、EWGのメンバー全員は合意しましたが、今後EWGメンバー以外で異論が生じる可能性があります。

4.3.3 Recovery

回復性試験については、試験を行う目的を明確にしました。つまり、遅発毒性を見るのではなく、あくまでも可逆性を見るのが目的になります。したがって、何らかの試験、特に有害影響が見られるような試験の一つで、回復性試験を行えば良いとしました。それにより、使用する動物数も減らすことができると考えています。

4.4 免疫原性 (Table 7)

ヒト由来のタンパク質は他の試験動物にとっては異種タンパクになりますので、非臨床試験結果の正しい評価を行う上で、臨床候補品の免疫原性の検討は重要ですが、抗体ができたからといって、すぐにその試験に意味がないと判断するわけではありません。むしろ十分な曝露が

Table 7 4. IMMUNOGENICITY

- Immunogenicity assessments are conducted to assist in the interpretation of the study results and design of subsequent studies.
 - Evaluate the presence of ADAs
 - The effect on the study results should be assessed
 - Characterization, specifically of neutralizing potential, is generally not warranted
 - particularly if adequate exposure and pharmacological effect can be demonstrated by a pharmacodynamic marker of activity in the *in vivo* toxicology studies.
 - PK-PD markers can be used for this assessments if applicable

できたことが PK-PD マーカーで示せば、抗体が検出されたとしてもその試験は有用と考えます。つまり発生した臨床候補品に対する抗体の性質（中和抗体か否か、など）の特徴づけは必要なく、あくまでも、試験として成立しているのか否かが重要となります。

4.5 生殖発生毒性 (Table 8)

4.5.1 一般原則

生殖発生毒性試験は、げっ歯類あるいは非げっ歯類の適切な動物種があった場合でも、1種類で良いと考えています。ただし、選んだ理由を述べる必要があり、それが承認されれば、その試験のみで良いことになります。

特に評価にあたっては、臨床候補品を使う試験が推奨されます。したがって、相同タンパク質を使う試験は推

奨されません。つまり、Non-Human Primate (NHP：ヒト以外の霊長類) のみが適切な動物種の場合は、相同タンパク質を用いたげっ歯類による試験よりは、むしろ積極的に NHP を使うべきと考えます。

4.5.2 受胎能

受胎能については、げっ歯類が使えるのであればげっ歯類を使うこととなります。NHP だけが適切な動物種の場合は、性成熟に達した動物を使って評価することとなります。

その候補品の性質によって、交配の成立に特定の懸念がある場合は、何らかのかたちで試験を実施する必要があります。一方、そうした懸念がない場合は、検討しなくても良いこととなります。

4.5.3 胚・胎児及び出生前・出生後の発生

胚・胎児発生、もしくは出生前及び出生後の発生については、この候補品の分子に胎盤通過性があるかどうかによって判断されることがあります。NHP だけが薬理作用を示す場合は、後述するように、胎生期から新生児期に至るまでの一括した試験 (ePPND) 法が提案されましたので、これを検討し、この方法でもアクセスできると考えました (Fig. 1)。

4.5.4 試験実施のタイミング

モノクローナル抗体については、器官形成期には胎盤透過性が非常に低いことが示されていますので、器官形成期については、必ずしも見る必要はないと考えました。

Table 8 5. REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY

5.1 General Comments

- Where rodents and nonrodents are relevant species, one species for evaluation of embryo-fetal development (as per ICH S5 note 2.1) if appropriate justification provided
- An appropriate assessment of reproductive toxicity with the clinical candidate preferred over studies with homologous product
 - Sponsor can provide scientific justification for alternative approaches including use of homologous products

5.2 Fertility

- For products where rodents are a relevant species, an assessment of fertility can be made in a rodent species.
- When the NHP is the only relevant species:
 - The potential for effects on male and female fertility can be assessed by standard histopathological evaluation and assessment of menstrual cyclicity in repeat dose toxicity studies of at least 3 months duration using sexually mature NHPs.
 - If there is a specific concern for mating from the pharmacological activity, the concern should be addressed experimentally.

5.3 Embryo-fetal and Pre/Post-Natal Development

- The type of molecule and potential differences in placental transfer should be considered in the choice of species for testing
- For products pharmacologically active only in NHPs, Enhanced PPND study design in NHP is acceptable.
 - Control group and one treatment group may be acceptable with appropriate justification
- It is also possible for the sponsor to provide a scientific justification for the evaluation of effects on embryo-fetal and postnatal development using alternative study designs or a homologous product in rodents.

5.4 Timing of Studies

- For monoclonal antibodies, 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.
- To use the ePPND study design, an interim report for data to day 7 post-partum for all animals is called for to support Phase III if there is a concern for transplacental activities during organogenesis.

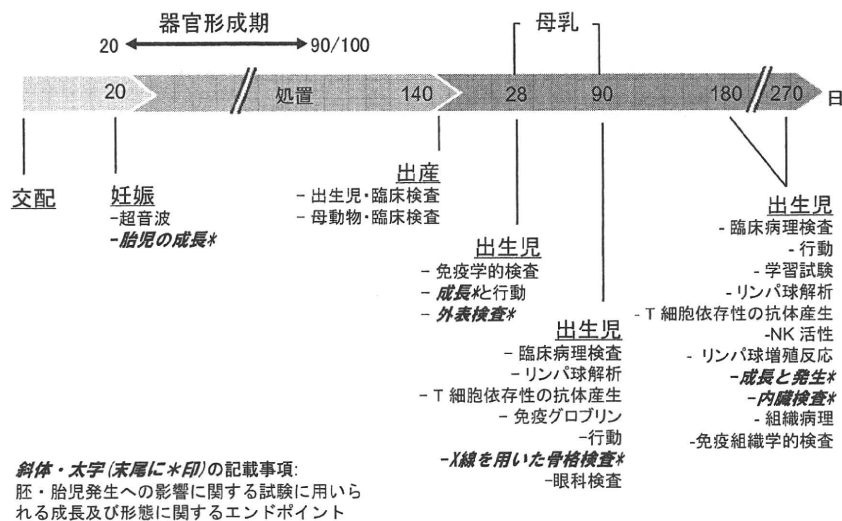


Fig. 1 ePPND (Enhanced PPND) とは

つまり、特に胎盤を透過しないことが示されれば、それで良いとしました。

NHP を使った発生毒性と新生児期の毒性試験で、enhancement pre あるいは postnatal development の試験を一括して行う試験法 (ePPND 法, Fig. 1) が提案され、了承されました。この方法では、胎生期の発達を、出産直前に帝王切開で児を取り出して観察するのではなく、X線写真やエコーなど画像診断で非侵襲的に評価し、引

き続き、普通に産ませて外表検査、骨格検査及び成長を見ることとなります。この方法を適用すると、結果として試験数が減るため、使用する NHP の数が減らせることとなります。

4.6 発がん性試験 (Table 9)

発がん性試験については、EWG ではほとんど問題はありませんでした。EWG メンバー外で様々な問題が

Table 9 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
- The available information can be considered sufficient to address carcinogenic potential and inform clinical risk without warranting additional nonclinical studies.
- The mode of action of some biopharmaceuticals might raise concern
 - 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.