

ICH S5(R3)ガイドライン 事前質問及び回答

ワクチンの生殖発生毒性評価

Q

p5

「3 生殖毒性評価に関する一般的考慮事項」に「開発中のほとんどの医薬品については、いくつかの例外がありうるものの、上述した全ての生殖発生ステージを評価すべきである。臨床開発を進めるためには、一般的に3種類のin vivo試験を用いて生殖発生ステージの評価が行われている」とあるが、ワクチンについても一般的にこの3種類のin vivo試験を用いてAからFの生殖発生ステージの評価をするべきか？

ワクチンの生殖発生毒性評価

A

p5

ワクチンについては受胎能への影響は、反復投与毒性試験における生殖器の病理組織学的検査で評価可能と考える。

胚・胎児発生への影響、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響については、この2つの試験を統合し、通常、生殖発生ステージC（着床～硬口蓋閉鎖）からステージE（出生～離乳）までの評価が必要である。

なお、「6.4 ワクチンの用量設定及び試験デザイン」も参照すること。

EFD試験の評価戦略

Q

p9

「4.2 胚・胎児発生（EFD）に関する戦略」に、第1種の動物を用いたEFD試験において、MRHDにおける推定臨床曝露量と同程度の曝露量で明らかな胚胎児死亡又は形態異常がみられた場合、第2種動物でのEFD試験が不要である旨が記載されているが、胎児毒性陽性を示す試験は非GLPの予備試験でもよいのか。

EFD試験の評価戦略

A

p9

当該医薬品を胎児毒性を有するものとして取り扱う前提において、その理解でよい。

代替法

Q

p10

「4.2.2.1 代替法の利用」に「胚・胎児発生に対する潜在的ハザードを検出するために、*in vitro*、*ex vivo*や非哺乳類を用いた*in vivo*などのいくつかの代替法が開発されている。」とあるが、S5 (R3) ガイドラインで推奨される具体的な代替法はあるか？

代替法

A

p10

S5 (R3) ガイドラインで推奨する特定の代替法はない。新規試験法であっても、適格性確認の要件を満たし、科学的に妥当と判断すれば当局は受け入れる。

なお、現時点では、マウスES細胞やヒトiPS細胞を用いた試験系及びラット初期胚を用いた全胚培養法に加え、哺乳類以外でもゼブラフィッシュを用いた評価系などが一般的に知られている。

代替法の適格性確認

Q

p10

代替法とpEFD試験を組み合わせることで、臨床試験にWOCBPを組み入れることが許容されている。

「4.2.2.1 代替法の利用」に「（代替法の）試験戦略の適格性（当局の受入れの可能性）は、各々の適用範囲内で判断される。」とあるが、評価パッケージ及び適格性確認の妥当性を当局に確認する具体的な手段としては「医薬品安全性相談」を行うことが適当か？もしくは特に個別相談しないケースも考え得るか？

代替法の適格性確認

A

p10

適切な相談区分も含めて相談するために、まずは開発予定疾患の担当審査部に対して事前面談を申し込むことを勧める。

毒性に基づく用量設定

Q

p14

「6.1.1 毒性に基づく用量設定指標」に「毒性に基づく用量設定指標は、高用量群の親動物における、ごく軽度の毒性の発現に基づいて決定される。」との記載がある一方で、高用量の規定要因として、「・過剰な薬理作用（過度な鎮静や低血糖など）」、「・毒性学的反応（けいれん、著しく高い胚・胎児死亡率、臨床病理学的な変動など）」と示されている。

一般的に、ごく軽度の毒性とは言えない所見が例示されているが、両文章に齟齬はないか。

毒性に基づく用量設定

A

p14

高用量の規定要因とは、「当該用量を選択する」とことと、「当該用量を選択すべきではない」とことの両方を含めたものを意図している。

母動物における低血糖、けいれん（低酸素）などにより、二次的影響による胎児異常を誘発する可能性がある用量は、高用量として適切でない場合が多いと考えられる。

曝露に基づく用量設定

Q

p14～16

高用量の設定根拠として、「6.1.2 全身曝露の飽和に関する用量設定指標」に全身曝露の飽和、「6.1.5 限界量に基づく用量設定指標」に限界量（1g/kg/日）が指標として記載されている。

一方、「6.2 投与経路」では、「ヒトでの予定適用経路で十分な曝露が得られない場合や、ヒトでの予定適用経路が使用できない場合は、別の経路を検討すべきである。」としている。

この場合の十分な曝露とは？

曝露に基づく用量設定

A

p14～16

「6.1.3 曝露マージンに基づく用量設定指標」に記載の25倍が一つの指標として妥当と考えられるが、代謝物プロファイル・曝露量等を考慮して、総合的に判断することが重要である。

別の投与経路で、母動物の毒性やMFDに達した場合には、その用量を高用量として問題ないとする。

内臓／骨格検査の要否

Q

附属書1 p30 表3

表3脚注gに「全ての胚・胎児に対して生死と異常を検査すべきである」とあるが、低用量・中間量群に対しても内臓／骨格検査が必要であるか？

S5（R2）の注22に記載されていた、中間量・低用量群の内臓／骨格検査は不要であろう、という記載がS5（R3）にはなくなっており、解釈について確認したい。

- g: 全ての胚・胎児に対して生死と異常を検査すべきである。異なる観察方法による所見の関係を、後日評価できるように、胎児は個体識別すべきである。
- h: げっ歯類の全胎児に対して内臓検査と骨格検査のどちらも実施することが望ましいが（観察方法が可能であれば）、同腹児の半数ずつをそれぞれの検査に割り当てることも許容される。

内臓／骨格検査の要否

A

附属書1 p30 表3

検査を実施する場合、低用量、中用量についても検査が必要である。

例えばpEFD試験をEFD本試験の実施を延期するために用いる場合、全用量で内臓検査／骨格検査を実施すべきである。

代替法の適格性確認①

Q

附属書2 p35

附属書2「1.1 MEFLの予測のための代替法の適格性確認」にある、代替法の適格性確認におけるトレーニングセットとテストセットとは具体的にはどのようなものか？

代替法の適格性確認①

A

附属書2 p35

トレーニングセット（予測性能を明らかにするために用いられるデータ）とは、各試験施設における当該代替法の至適条件と判断基準を設定するために、評価に用いる代替法と既知のMEFL誘発化合物の*in vivo*試験での結果との相関性を確認することを意図したデータである。

テストセット（予測性能の強度と有用性を評価するために用いられるデータ）とは、トレーニングセットのデータを検証し、感度、特異度及び一致率等から当該代替法の性能を確認することを意図したデータであり、トレーニングセットでの検討を踏まえて段階的に実施する。

いずれも、評価対象となる開発化合物の薬理機序を踏まえ、当該化合物を選択した根拠を説明する必要がある。

代替法の適格性確認②

Q

附属書2 p35

同一の代替法適格性確認がすでに他品目で受け入れ可能と判断されている場合、次品目は適格性確認が免除され得るか？（例えばCROにおいて、申請者Aでゼブラフィッシュの評価系の適格性が確認されている場合、申請者Bでゼブラフィッシュでの適格性確認は不要と考えてよいか？）

代替法の適格性確認②

A

附属書2 p35

同一評価系であっても品目ごとに適格性確認が必要であるが、他品目での適格性確認を利用可能な場合もあると考えられるため、適宜当局に相談することを勧める（評価化合物のMoAや評価実施施設が同一である場合など）。

代替法の適格性確認③

Q

附属書2 p35

「評価の目的及び予測性に関して，評価するエンドポイントの科学的な妥当性を示すべきである。」に関して，開発化合物Xの承認申請において，申請者が施設Pでの代替法を用いた生殖発生毒性試験の結果を用いる際，規制当局に代替法の適格性を示すデータを提出したと仮定する。

その後，別の開発化合物Yの承認申請において，申請者が施設Qでの代替法を用いた生殖発生毒性試験の結果を用いる場合，施設Pでの代替法の適格性を示すデータを用いることは可能か？

代替法の適格性確認②

A

附属書2 p35

施設Pでの適格性を示すデータを利用することは可能である（施設Pでの適格性データ提出が必須という意味ではない）。

加えて，施設Qにて一連の陽性・陰性対照物質を用いて，施設Pのデータとの間に一貫性があることを示す必要がある。

*In vitro*代替法

Q

附属書2 p35

「1.1 MEFLの予測のための代替法の適格性確認」に「代替法で用いた代替法でのin vitro曝露量の規定がはっきりせず（培地中、組織中、血漿中？）、評価方法にも不確定な要素が多く、in vivoでの曝露量やMRHDとの比較が適切にできるか疑問。

*In vitro*代替法

A

附属書2 p35

指摘のとおり、*in vitro*曝露量と*in vivo*/MRHD曝露量が適切に比較できるかは不明な状況であり、今後の試験法開発に応じて科学的な裏付けが行われることが期待される。

現時点では、臨床曝露量に相当する曝露量でのMEFL予測かどうかについて、代替法での*in vitro*曝露量の規定（測定条件）を明示し、明らかな過小評価にならないような検討が重要と考える。

試験系の特性を踏まえた議論が必要であり、是非PMDAに相談してほしい。

代替法を組み入れた総合的試験戦略の解釈

Q

附属書2 p36～39

「1.2.2 胚・胎児に対して毒性物質であると考えられる医薬品」と「1.2.3 身体機能を著しく損なう又は生命を脅かす疾患の治療を目的とした医薬品」の例が示されている。前者は、毒性が予測されるものの、代替法が「陰性」の結果であった場合、EFD毒性が陰性であるとの結果を出すためには、2種の動物種によるEFD試験の陰性結果が必要とされる。後者は、代替法が「陰性」の結果であった場合、1種の動物種によるEFD試験の陰性結果で、EFD毒性が陰性であると言ってよいことになっている。

ここで、抗悪性腫瘍薬のような場合には、その両者に該当する医薬品になることも想定されるが、前者ではなく、後者の医薬品として考えることで問題ないか。

代替法を組み入れた総合的試験戦略の解釈

A

附属書2 p36～39

基本的にそのように考えることでよいが、ICH S9ガイドライン及びQ&Aも参照の上、薬剤特性に応じた的確な評価戦略でリスク評価するべきと考える。

当日質問受付

- 質問がある場合にはチャット機能を使用し、全体宛に質問してください。
- チャットでいただいた質問については、発表終了後に、回答させていただきます。なお、時間の関係上、お答えできなかった質問については、後日対応させていただきます。