



S5(R3): 医薬品の生殖発生毒性試験

(独) 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト(毒性領域)
S5(R3)トピックリーダー 真木 一茂

S5 : 生殖発生毒性試験ガイドライン

- 15年以上改定されていない
- 他のICHガイドラインに生殖発生毒性試験の記載
- 科学技術の進歩、開発経験が蓄積
- 動物福祉(3R)の推進



全改定を決定

EWG開始からこれまでの経緯

- 2015年6月 福岡会合
➤キックオフミーティング
- 2015年12月 ジャクソンビル会合
- 2016年6月 リスボン会合
- 2016年11月 大阪会合
- 2017年6月 モントリオール会合
➤Step1技術ドキュメントの作成
- 2017年9月 Step2
- 2018年6月 神戸会合
- 2018年11月 シャーロット会合
- 2019年6月 アムステルダム会合

Step2 ドキュメント

本文



付属書

1. 適用範囲 生殖発生毒性に関する
考え方と戦略等
2. 緒言
3. 生殖発生毒性の評価戦略
4. 試験系の選択
5. 投与量、投与経路、試験スケジュール
6. ほ乳類を用いた *in vivo* 試験
7. リスク評価の原則

8. 付属書 具体的な試験方法

パブコメ後の状況

主要な論点の合意

- 代替法の記載
- 胚・胎児試験の実施時期
- 胚・胎児発生に関するエンドポイント
- 曝露量に基づく高用量設定・リスク評価



パブリックコメントの反映作業

シャーロット修正ガイドライン案

本文



付属書

1. イントロ、基本原則
 2. 適用範囲
 3. 生殖発生毒性評価の考え方
 4. ほ乳類を用いた *in vivo* 試験
 5. 試験系の選択
 6. 投与量、投与経路、試験スケジュール
 7. げっ歯類を用いた組合せ試験
 8. リスク評価の原則
-
9. 付属書 (I: *in vivo* 試験、II: 代替法)

アムステルダム会合までの進捗概要

- **本文・付属書**

- ✓ 電話会議で修正
- ✓ Internal Stakeholder Reviewの実施
- ✓ 対照物質のとりまとめ

- **最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査**

- ✓ 催奇形性物質の文献調査
 - ✓ 催奇形性物質の業界調査
- ➡ 論文作成

- **付属書**

- ✓ メンテナンスをMCに提案（2019年3月）

アムステルダム会合での進捗



S5(R3) アムステルダム 会合(2019/6/3~6)

- EU (Rapporteur)
- MHLW/PMDA
- FDA
- Health Canada
- Swissmedic
- Anvisa
- NMPA
- TFDA
- TGA(Observers)
- SFDA(Observers)

- JPMA
- PhRMA
- EFPIA
- BIO



アムステルダム会合での進捗概要

- **本文・付属書の修正**

- ✓ Internal Stakeholder Reviewで得られたコメントへの対応
- ✓ PPND試験に関する記載について、S11との調整

- **最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査**

- ✓ 催奇形性物質の文献調査 ➡ 論文受理
- ✓ 催奇形性物質の業界調査 ➡ 論文投稿

- **付属書のメンテナンス**

- ✓ 必要性及び方法の再確認

アムステルダム会合での進捗概要

- **本文・付属書の修正**

- ✓ Internal Stakeholder Reviewで得られたコメントへの対応
- ✓ PPND試験に関する記載について、S11との調整

- **最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査**

- ✓ 催奇形性物質の文献調査 ➡ 論文受理
- ✓ 催奇形性物質の業界調査 ➡ 論文投稿

- **付属書のメンテナンス**

- ✓ 必要性及び方法の再確認



Internal Stakeholder Review

2019年4月下旬～5月中旬に実施（全局対象）

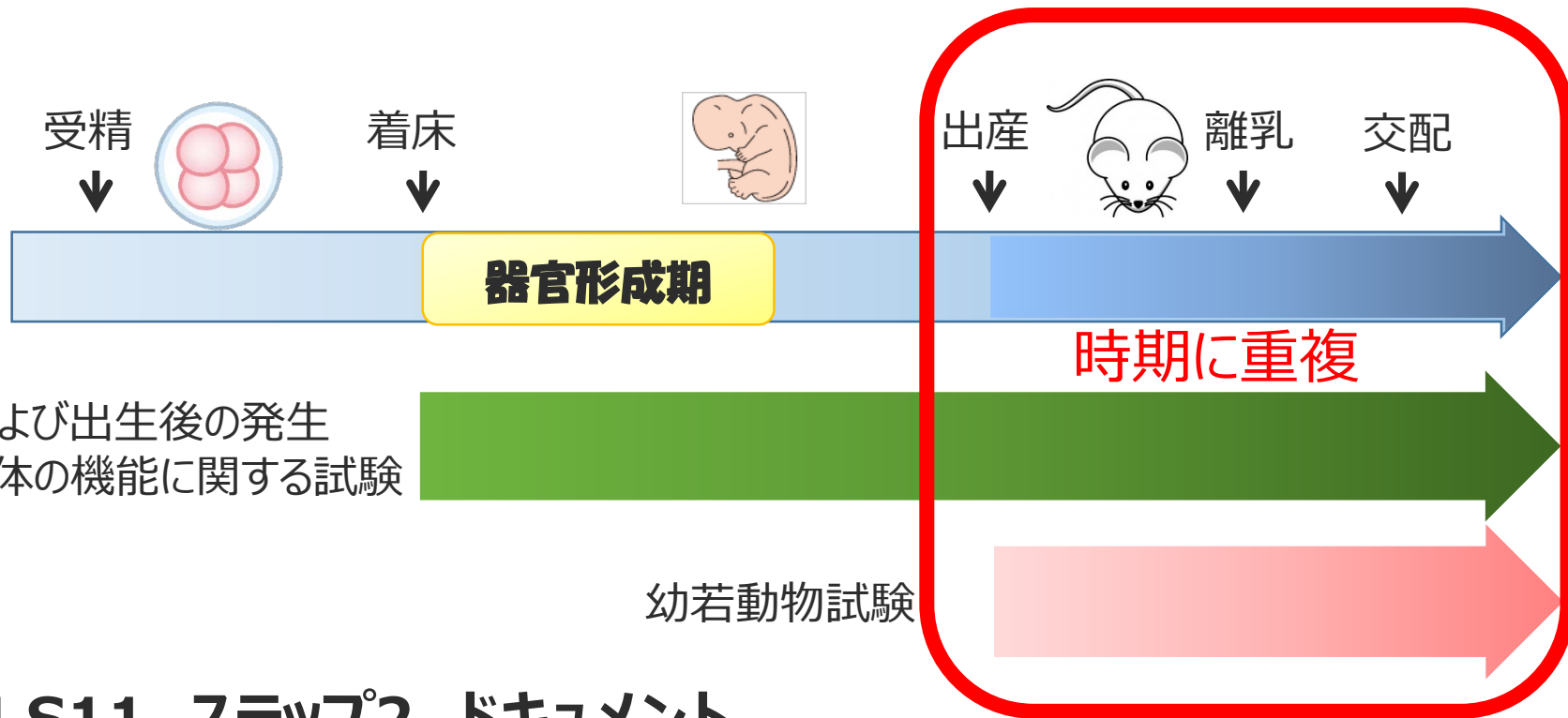
コメント有

- MHLW/PMDA
- EU
- FDA
- Swissmedic
- Anvisa
- NMPA
- JPMA
- PhRMA
- EFPIA



修正・コメント 1000以上
方向性を大きく変えるもの なし

ICH S11との調整



ICH S11 ステップ2 ドキュメント

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する(PPND)試験について、出生児において十分な曝露下で必要なエンドポイントを加えるデザインに改変した上で通常より早期に評価を行うことも考えられる

S5(R3)とS11で齧齧語がないか確認

シャーロット修正ガイドライン案

本文



付属書

1. イントロ、基本原則
2. 適用範囲
3. 生殖発生毒性評価の考え
4. ほ乳類を用いた *in vivo* 試験
5. 試験系の選択
6. 投与量、投与経路、試験スケジュール
7. げっ歯類を用いた組合せ試験
8. リスク評価の原則

Line by Lineで
ひと通り修正

9. 付属書 (I: *in vivo* 試験、II: 代替法)

アムステルダム会合での進捗概要

- 本文・付属書の修正

- ✓ Internal Stakeholder Reviewで得られたコメントへの対応
- ✓ PPND試験に関する記載について、S11との調整

- **最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査**

- ✓ 催奇形性物質の文献調査 ➡ 論文受理
- ✓ 催奇形性物質の業界調査 ➡ 論文投稿

- 付属書のメンテナンス

- ✓ 必要性及び方法の再確認

曝露量に基づく高用量設定・リスク評価

根拠データを
公表

動物の曝露量

臨床曝露量

毒性試験の高用量: 25倍

懸念の増加: < 10倍

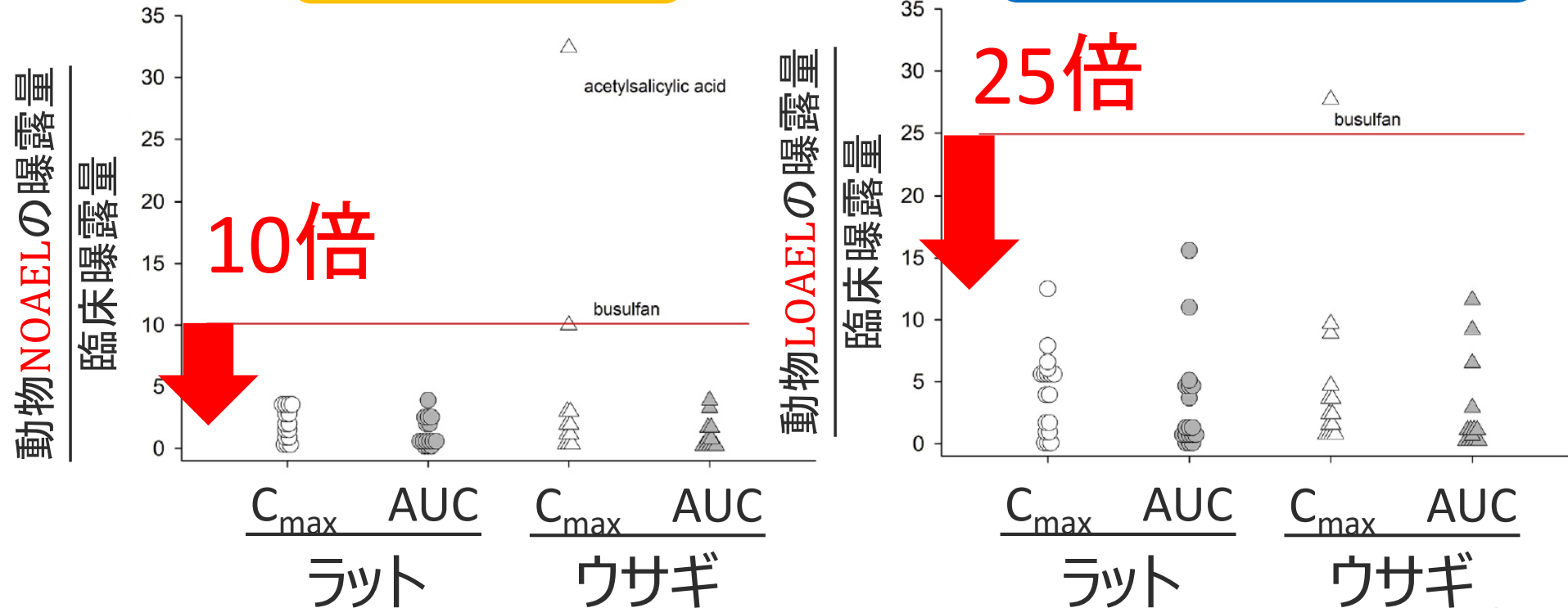
Analysis of exposure margins in developmental toxicity studies for detection of human teratogens



胎児毒性で評価

懸念の増加

毒性試験の高用量



アムステルダム会合での進捗概要

• 本文・付属書の修正

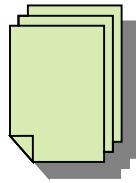
- ✓ Internal Stakeholder Reviewで得られたコメントへの対応
- ✓ PPND試験に関する記載について、S11との調整

• 最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査

- ✓ 催奇形性物質の文献調査 ➡ 論文受理
- ✓ 催奇形性物質の業界調査 ➡ 論文投稿

• 付属書のメンテナンス

- ✓ 必要性及び方法の再確認



付属書のメンテナンス

I : *in vivo*試験

1. 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
2. 胚・胎児発生に関する試験
3. 出生前及び出生後並びに母体の機能に関する試験
4. 組合せ試験

II : 代替法

1. 代替法の適格性確認
2. 代替法を利用した胚・胎児毒性評価戦略の例
3. 対照物質リスト

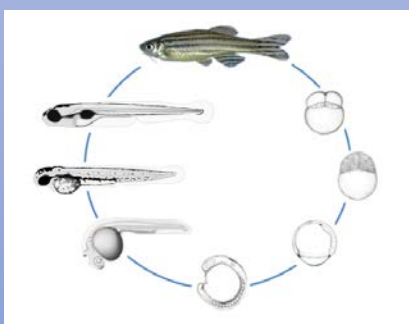


新たな情報を基にスムーズに更新

生殖発生毒性試験の代替法開発の歴史

in vivo

ゼブラフィッシュ



新たな代替法が
出現する可能性

1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 ...

ex vivo

ラット

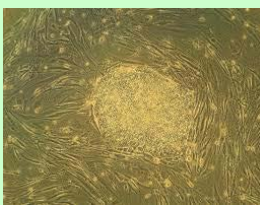
全胚培養法



in vitro

マウス

ES細胞



Step2 ドキュメント 対照物質リスト

Category	Positive Controls	Negative Controls	Category	Positive Controls	Negative Controls
Channel Modulator	Sotalol	Hydrochlorothiazide	Nucleoside Modulator/ Central metabolite inhibitor	Cytarabine	
	Almokalant	Chlorthalidone		5-Fluorouracil	
	Diltiazem			Hydroxyurea	
	Topiramate			Methotrexate	
	Trimethadione			Ribavirin	
	Phenytoin (Diphenylhydantoin)			Teriflunomide	
	Carbamazepine			Warfarin	
DNA Modifiers	Cyclophosphamide		Amoxicillin		
	Busulfan		Clindamycin		
	Cisplatin		Cyclobenzaprine		
	Thiotepa		Erythromycin		
Enzyme Modulator	Aspirin		Sulfasalazine		
	Captopril				
	Enalapril				
	Methimazole (Thiamazole)				
Hormone/Steroid	Dexamethasone	Progesterone	Receptor Modulator	Cetirizine	
	Fluticasone			Bosentan	Cyproheptadine
Kinase Modulator	Afatinib			Clobazam	Doxylamine
	Ceritinib			Fingolimod	Maraviroc
	Dabrafenib		Plerixafor	Metoclopramide	
	Dasatinib		Sumatriptan	Nizatidine	
	Ibrutinib		Theophylline		
	Pazopanib		Acitretin		
	Tacrolimus		Isotretinoin (13-cis- retinoic acid)		
Imatinib		Vismodegib			

対照物質リストは
今後増える可能性

付属書のメンテナンス

1年以上



ラポーター
2年毎



休眠状態

付属書のメンテナンス

原則、電話会議のみ

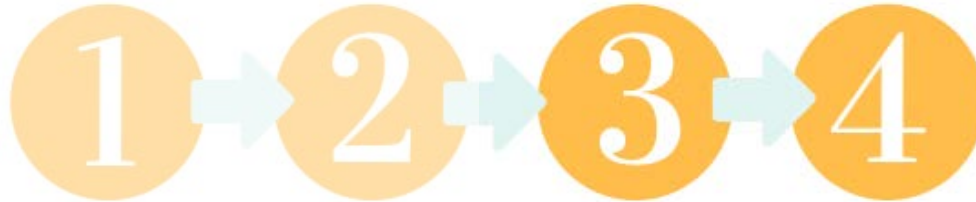
Step4

アップデートの
リクエスト/
MCが承認





今後の予定



2019年7月～

電話会議でドキュメント案を最終調整

～2019年11月

シンガポール会合なしで Step 4到達

S5(R3)日本メンバー

MHLW/PMDA

- 真木 一茂^{T.L.} 医薬品医療機器総合機構
- 堀本 政夫 千葉科学大学
- 関澤 信一 東京大学
- 三ヶ島 史人 医薬品医療機器総合機構

JPMA

- 藤原 道夫^{T.L.} アステラス製薬株式会社
- 西沢 紫乃 帝人ファーマ株式会社
- 渡部 一人 中外製薬株式会社