



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



アップデートの必要性

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 Step2a/b

Step2 ドキュメント

本文

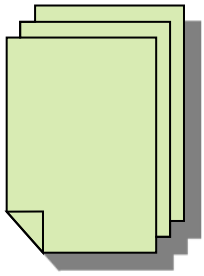


付属書

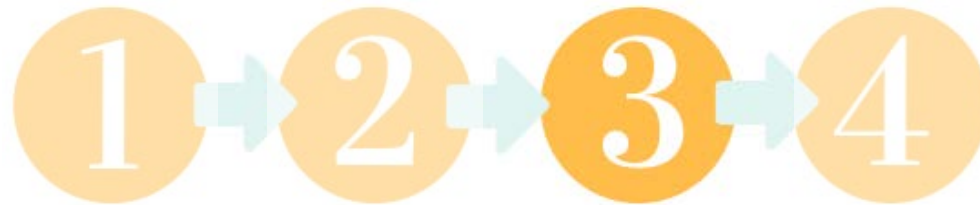
1. 適用範囲 生殖発生毒性に関する考え方と戦略等
2. 緒言
3. 生殖発生毒性の評価戦略
4. 試験系の選択
5. 投与量、投与経路、試験スケジュール
6. ほ乳類を用いた *in vivo* 試験
7. リスク評価の原則

8. 付属書

具体的な試験方法



パブコメ / Step3について



パブリックコメント収集結果



実施期間：平成29年 9月6日～12月5日



実施国：日本、アメリカ、EU、スイス
カナダ、韓国、ブラジル、中国



コメント総数

1000以上



ICH S5(R3)
*Detection of toxicity to reproduction for human
pharmaceuticals*

「ICH S5 (R3) : 医薬品の生殖発生毒性試験のガイドライン改定」 パブリックコメント実施に際しての説明会

主催 「医薬品の安全性および品質確保のための医薬品規制に係る
国際調和の推進に関する研究」
分担研究「発生毒性試験に関する研究」研究班

共催 厚生労働省／医薬品医療機器総合機構
日本製薬工業協会

平成 29 年 9 月 22 日（金）13:00～16:30

パブリックコメント収集結果



実施期間：平成29年 9月6日～12月5日



実施国：日本、アメリカ、EU、スイス
カナダ、韓国、ブラジル、中国



コメント総数

1000以上

S5(R3)神戸会合(2018/6/4~7)

- EU (Rapporteur)
- MHLW/PMDA
- FDA
- Health Canada
- Swissmedic
- MFDS
- Anvisa
- CFDA
- TFDA (observer)

- JPMA
- PhRMA
- EFPIA



神戸会合での特に大きな論点

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

神戸会合での特に大きな論点

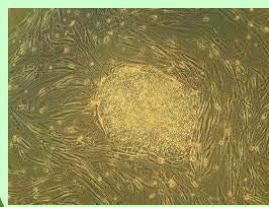
1. **代替法**
2. 胚・胎児試験の実施時期
3. 胚・胎児発生に関するエンドポイント
4. 曝露量に基づく高用量設定・リスク評価

代替法の例

in vitro

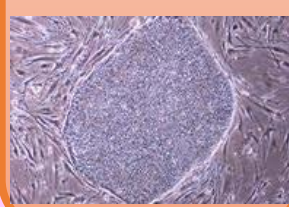
マウス

ES細胞



ヒト

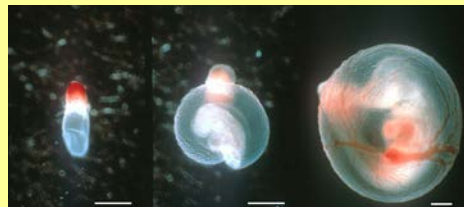
ES細胞



ex vivo

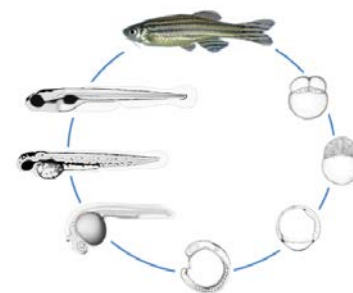
ラット

全胚培養法



in vivo

ゼブラフィッシュ



現ガイドラインS5(R2)では・・・

「丸ごとの動物を用いた試験の代替となる試験系はない」



S5(R3)では・・・

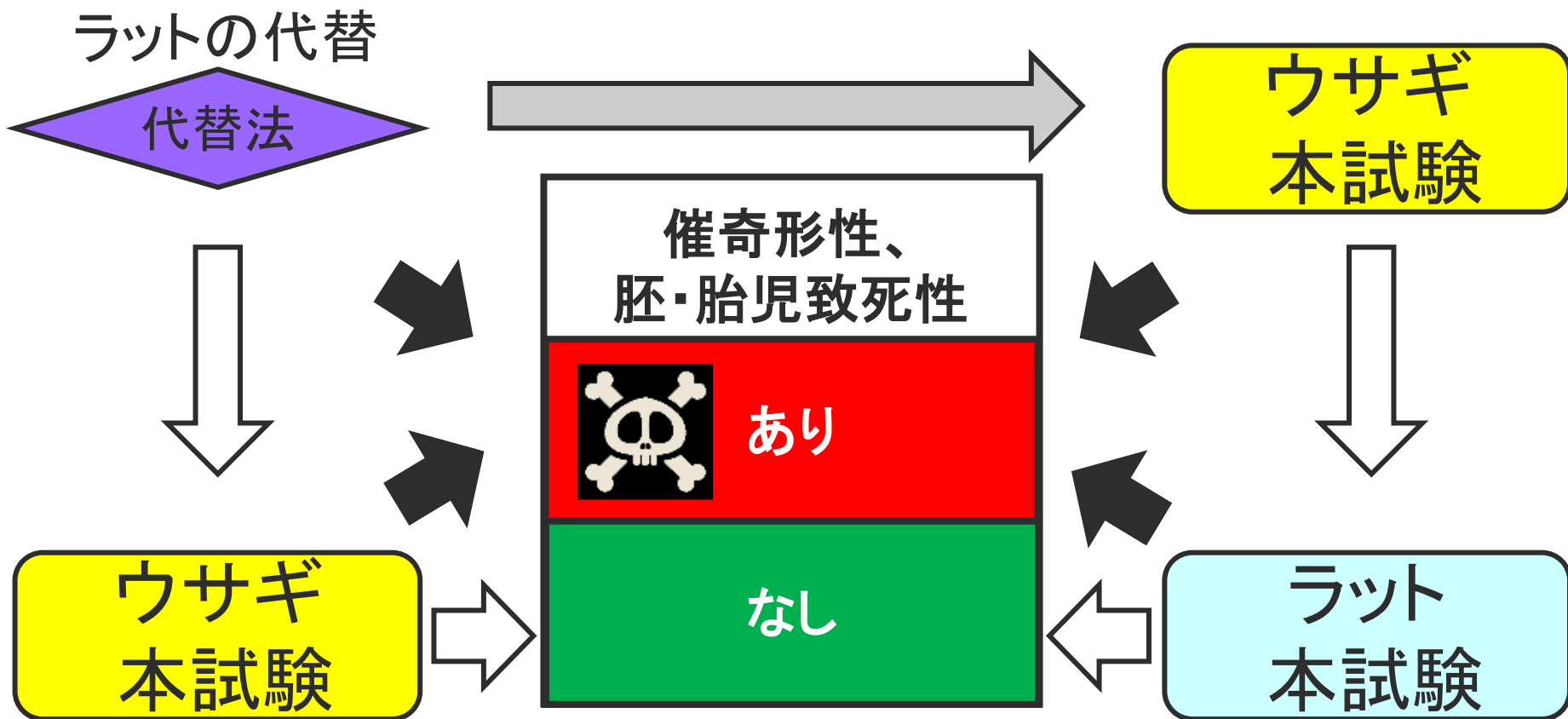
「一定の条件下で受け入れる」

代替法に関する議論

1. コンセプトペーパーの「基本原則」の範囲で、一般的な記載にとどめる
2. 代替法の適格性確認について整備する
3. 限定的な条件（高齢期発症疾患、生命を脅かす疾患）での代替法の利用例は、そのまま

代替法の利用例

例えば・・・治療法のない生命を脅かす疾患



➡ 陽性 ⇨ 陰性 ⇨ 曖昧な結果

神戸会合での特に大きな論点

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

胚・胎児試験の実施時期

本試験の実施時期



III相前(2つの本試験)



臨床試験に150人、3カ月以上の
妊娠可能な女性が組込まれる前(2つの本試験)

胚・胎児試験のデザイン

	本試験	予備試験
GLP	○	×
動物数/群	16	6
胎児生存	○	○
外表検査	○	○
内臓検査	○	○
骨格検査	○	×

胚・胎児試験の実施時期に関する議論

本試験の実施時期



III相前(2つの本試験)



臨床試験に150人、3カ月以上の
妊娠可能な女性が組込まれる前(2つの本試験)

予備試験 + 予備試験

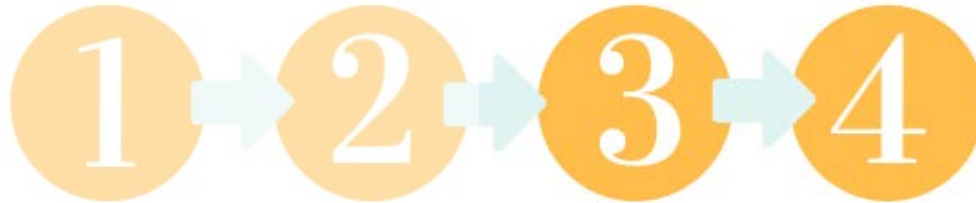
GLP
例数↑
骨格検査

その他の議論

- ヒト・動物との曝露量比
(>25倍 : 懸念なし、 <10倍 : 懸念増加)
 - 根拠となるデータの公表を検討
- 全体の記載
 - バイオ医薬品/化成品別に整理
- 付属書
 - 内容や更新頻度の観点から2つに分割
 - 1: *in vivo*試験デザインに関する情報
 - 2: 代替法のデザインに関する情報



今後の予定



- 2018年 7月～ 検討事項毎（サブグループ）
で残る課題解決

1カ月毎のEWG 電話会議
- 2018年 11月 シャーロット対面会合
- 2019年 11月 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