



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



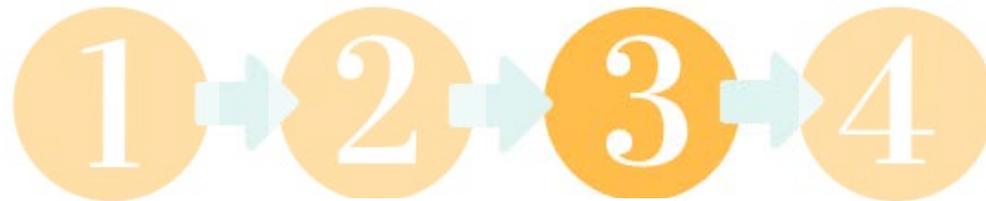
全改定が必要

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
- 2018年6月 神戸会合

Step 3

シャーロット会合前までの進捗



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

神戸会合後の状況

主要な論点の合意

- 代替法
- 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

その他

- ヒト・動物との曝露量比の考え方を導入
(>25 倍:懸念が低い、 <10 倍:懸念増加)
- 付属書 内容を2分割
 - I: *in vivo*試験に関する情報
 - II: 代替法に関する情報(基本原則)

神戸修正ガイドライン案

本文



付属書

1. 適用範囲
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 (I: *in vivo* 試験、II: 代替法)

代替法の適正基準

見直し

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

- 一致率は80%以上



1. 適用範囲
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 (I: *in vivo* 試験、II: 代替法)

シャーロット会合までの活動

1. 適用範囲

2. 緒言

3. 生殖発生

4. 試験系の選択

5. 投与量、投与回数

6. ほ乳類を用いた試験

7. リスク評価

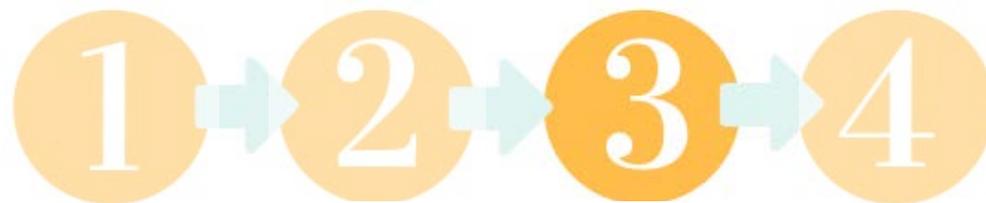
8. 付属書 (I: *in vivo* 試験、II: 代替法)

- ✓ サブグループによる
各項のパブコメ反映作業
- ✓ 神戸修正ガイドラインについて
規制当局内でのレビュー

- ✓ 最高用量のヒト・動物との
曝露量比に関する調査

- ✓ 代替法の調査・対照物質選定

シャーロット会合での進捗



S5(R3)シャーロット会議(2018/11/10~14)

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

- JPMA
- PhRMA
- EFPIA
- BIO



シャーロット会合での主な進捗

- Step2ガイドラインに対するパブコメ反映案の確認
- 神戸修正ガイドラインに対する規制当局からのコメント対応
- 最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査（文献・アンケート）
- 付属書のメンテナンス

シャーロット会合での主な進捗

- Step2ガイドラインに対するパブコメ反映案の確認
- 神戸修正ガイドラインに対する規制当局からのコメント対応
- 最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査(文献・アンケート)
- 付属書のメンテナンス

シャーロット修正ガイドライン



付属書

1. イントロ、一般原則
2. 適用範囲
3. 生殖発生毒性評価の考え方
4. 各試験における留意点
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

Line by Lineで
ひと通り修正

8. 付属書 (I: *in vivo* 試験、II: 代替法)

3. 生殖発生毒性評価の考え方

胚・胎児試験の実施時期

- ✓ 拡充した予備試験による本試験延期

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)

地域間のギャップを
少なくできないか

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

胚・胎児試験のデザイン (Step2)

	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・胎児試験のデザイン（修正案）

	本試験	予備試験	
GLP	○	×	→ ○
動物数/群	16	6	→ 例数↑ §
胎児生存	○	○	科学的な根拠 が乏しい
外表検査	○	○	
内臓検査	○	○	
骨格検査	○	×	→ ○

付属書II: 代替法

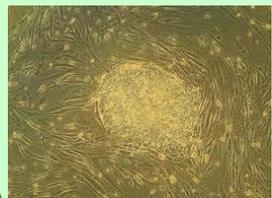
- ✓ シナリオ (利用例) の追加
- ✓ *In vivo* 予備試験の置き換え

代替法の例

in vitro

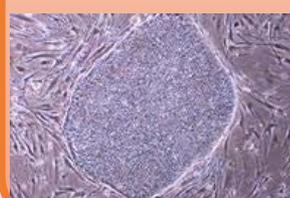
マウス

ES細胞



ヒト

ES細胞



ex vivo

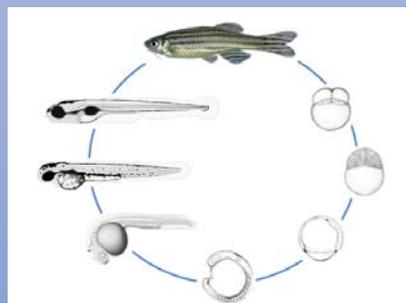
ラット

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」



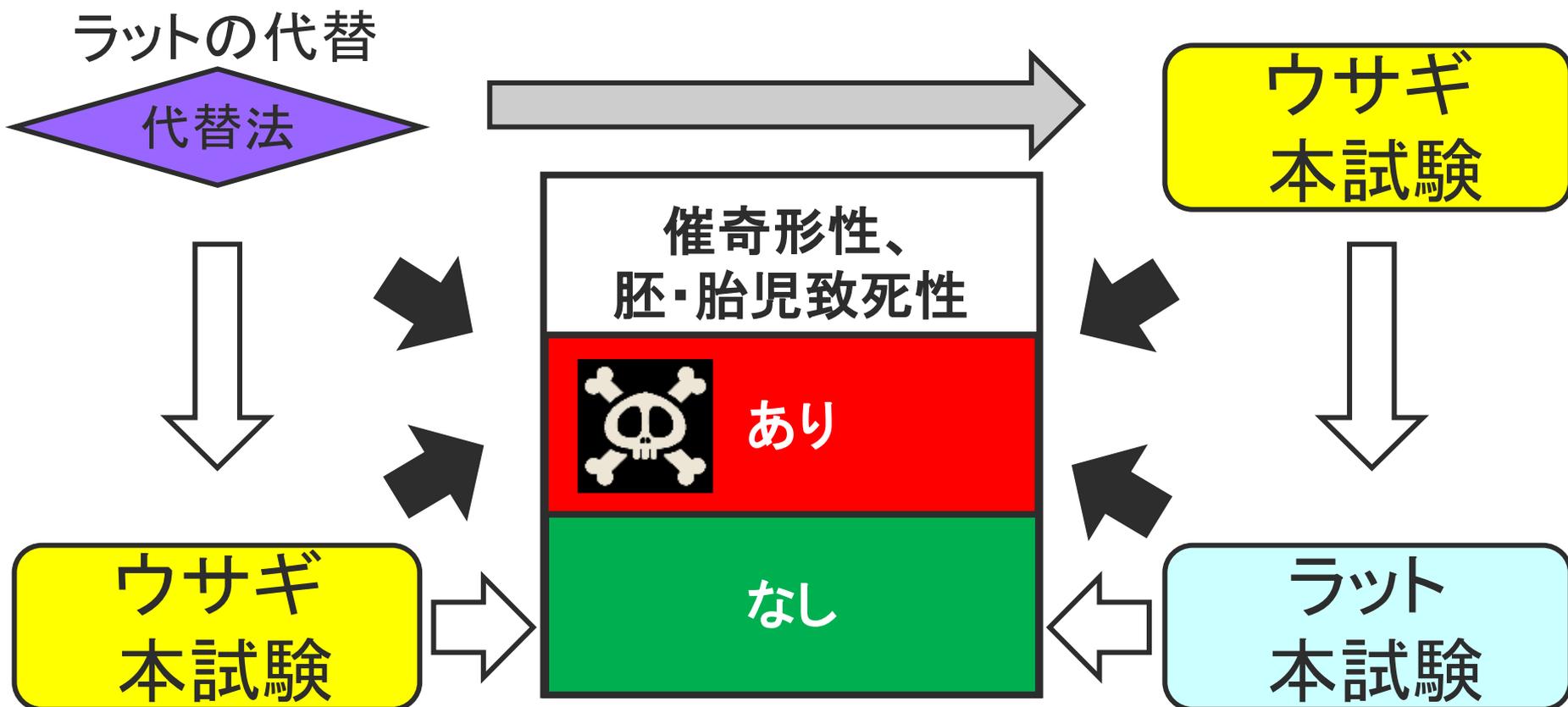
S5(R3)では・

「一定の条件下で**受入れる**」

- ・高齡期発症疾患
- ・生命を脅かす疾患

代替法の利用例

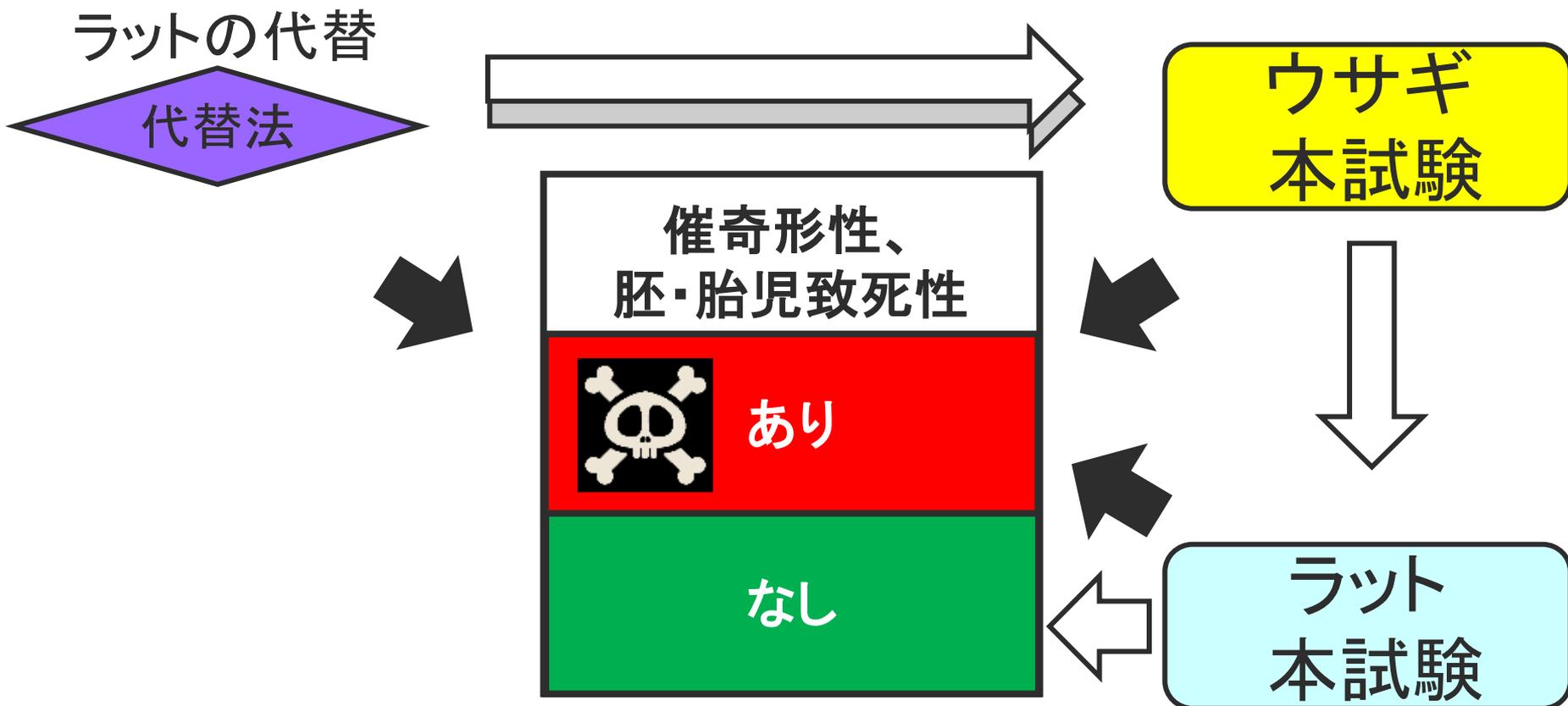
例えば・・・治療法のない生命を脅かす疾患



➡ 陽性 ⇨ 陰性 ⇨ 曖昧な結果

代替法の利用例 (追加案)

例えば・・・胎児毒性が懸念されるもの



➡ 陽性 ⇨ 陰性 ⇨ 曖昧な結果

代替法の利用例

本試験の実施時期



III相前(2つの本試験)



2つ
予備試験

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

予備試験
+ 代替法

シャーロット会合での進捗

- 本文及びAnnexに対するパブコメ反映案の確認
- 神戸会合での修正版に対する規制当局からのコメント対応
- 最高用量のヒト・動物との曝露量比に関する調査
 - ✓ ヒト催奇形性物質の文献調査
 - ✓ 業界アンケート調査 (DruSafe)】 論文投稿準備
- 付属書のメンテナンス
 - ✓ アップデートの内容(適格性確認、対照物質等)、メンテナンスの開始及び頻度に関する議論→2019/3までに、コンセプトペーパーを提示



今後の予定



2018/11～

- ・シャーロット修正案のダブルチェック
- ・胚・胎児試験の高用量を曝露量の25倍までとするデータの最終確認
- ・代替法に関する情報収集

2019年Q1

- ・各ステークホルダーでの最終レビュー

2019/6

- ・アムステルダム対面会合

2019/11

- ・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